

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年10月25日 (25.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/79168 A1(51) 国際特許分類: C07D 207/335,
213/81, 233/64, 215/40, 401/12, 401/14, 403/12, 405/14,
409/14, 417/12, 235/14, 233/02, 213/82, A61K 31/4439,
31/4709, 31/497, 31/4164, 31/4402, 31/47, 31/427,
31/4184, 31/4155, 31/4184, 31/4436, 31/502, 31/5377,
31/496, 31/506, 31/4406, A61P 31/18Saitama (JP). 広瀬国孝 (HIROSE, Kunitaka) [JP/JP]; 〒
179-0074 東京都練馬区春日町4-8-16 Tokyo (JP). 谷中
幹郎 (YANAKA, Mikiro) [JP/JP]; 〒271-0092 千葉県
松戸市松戸1125 Chiba (JP). 山本直樹 (YAMAMOTO,
Naoki) [JP/JP]; 〒145-0063 東京都大田区南千束2-16-5
Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03123

(74) 代理人: 藤野清也, 外 (FUJINO, Seiya et al.); 〒160-
0004 東京都新宿区四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階
Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001年4月11日 (11.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-114067 2000年4月14日 (14.04.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 呉羽化
学工業株式会社 (KUREHA CHEMICAL INDUSTRY
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8552 東京都中央区日本橋堀
留町1丁目9番11号 Tokyo (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山崎 徹 (YA-
MAZAKI, Toru) [JP/JP]; 〒124-0022 東京都葛飾区奥
戸9-22-11 Tokyo (JP). 丸岡 博 (MARUOKA, Hiroshi)
[JP/JP]; 〒618-0001 大阪府三島郡島本町山崎1-9-5-505
Osaka (JP). 鈴木 茂 (SUZUKI, Shigeru) [JP/JP]; 〒
242-0005 神奈川県大和市西鶴間2-11-28 ドルミ鶴
間202 Kanagawa (JP). 百足 勉 (MUKADE, Tsutomu)
[JP/JP]; 〒338-0001 埼玉県与野市上落合4-12-6-303

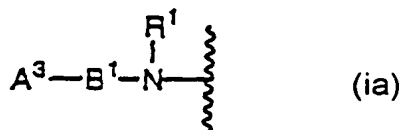
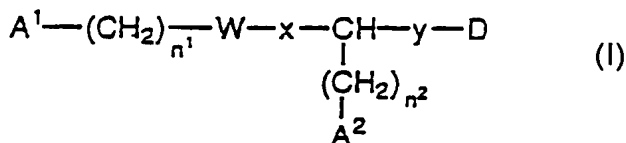
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGENOUS COMPOUNDS AND ANTIVIRAL DRUGS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 含窒素化合物およびそれを用いる抗ウィルス剤

(57) Abstract: Novel nitrogenous compounds having
antiviral activities, and antiviral drugs containing the
compounds as the active ingredient. The compounds
are representatively those of the general formula (I): (I)
wherein A¹ and A² are each guanidino or a group of
the general formula (ia); A³ is a mono- or poly-cyclic
heteroaromatic ring group containing 1 or 2 heteroatoms;
B¹ is a single bond or alkylene; R¹ is hydrogen or alkyl;
W is C₂₋₃ alkylene, C₅₋₁₀ cycloalkylene, a C₆₋₁₀ aromatic
ring or a C₅₋₁₀ heteroaromatic ring; y is C(=O)-; x is
C(=O)-NH-; n¹ is an integer of 1 to 2; n² is an integer of
2 to 3; and D is a substituent selected from among various
groups. (ia)

[続葉有]

WO 01/79168 A1

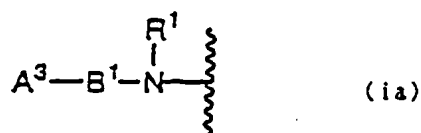
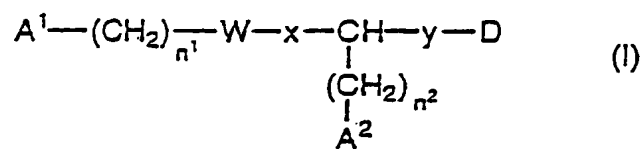


(57) 要約:

抗ウイルス活性を有する新規含窒素化合物及び抗ウイルス剤の提供。

下記式で表される含窒素化合物及び該化合物を有効成分とする抗ウイルス剤。

代表的には下記一般式(I)において、 A^1 、 A^2 がグアニジノ基または下記式(ia)で表され、 A^3 が1または2個のヘテロ原子を含む単環または多環式複素芳香環基であり、 B^1 は単結合またはアルキレン基であり、 R^1 は水素またはアルキル基であり、 W は炭素数2から3のアルキレン基、炭素数5から10の環状アルキレン基、炭素数6から10の芳香族環、炭素数5から10の複素芳香環であり、 y が $-C(=O)-$ 、 x が $-C(=O)-NH-$ で表され、 n^1 が1から2の整数であり、 n^2 が2から3の整数であり、 D が各種の置換基からなる化合物。



明 細 書

含窒素化合物およびそれを用いる抗ウイルス剤

技術分野

本発明は新規な含窒素化合物に関し、特に抗ウイルス活性を有する含窒素化合物に関する。

背景の技術

ヒト免疫不全ウイルス（H I V）の感染によって発症する後天性免疫不全症候群（A I D S）の治療薬は、逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬があるが、薬剤耐性H I V変異株の出現が治療効果を喪失させている（最新医学、第53巻、第9号、2031頁（1998））。また、それらの組み合わせによる多剤併用療法も、服用に際して守るべき条件が多く、複雑であり、服用すべき数も多く、また、多彩な副作用もある（日経サイエンス、10月号、29頁（1998））。また、特にプロテアーゼ阻害薬の場合、複雑な内服方法や副作用の多さにもかかわらず、ほぼ100%服薬維持しないと、耐性株の出現と選択を引き起こす可能性が高くなることが知られている（Molecular Medicine、第36巻、第9号、1012頁（1999））。

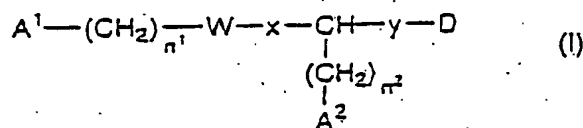
また、過去において多くのウイルス疾患がワクチンにより絶滅ないし著しく軽減されてきたことから、ワクチン開発も試みられているが、H I Vは変異が頻発することから、著しく困難と考えられている（日経サイエンス、10月号、42頁（1998））。

前記の通り、抗H I V作用を有する数種の化合物が報告されているが、優れた抗レトロウイルス作用を有し、耐性の発現に抵抗し得る新規な、しかも毒性や副作用が少なく長期の運用に付することのできる抗ウイルス剤の開発が強く望まれているのが現状である。

発明の開示

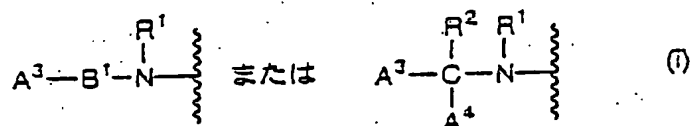
本発明の目的は、優れた抗レトロウイルス作用を有し、かつ安全性の高い薬剤を提供するところにある。

本発明者らは、新規な抗レトロウイルス剤として有用な化合物を開発すべく研究を重ねた結果、HIV-1 により接種された細胞における保護特性を示し、そしてそれ故、AIDS 及び AIDS-関連合併症、等の治療のための潜在能力をもつものとして示される一群の含窒素化合物を発見した。従って、本発明は、HIV を主とする抗ウイルス活性をもつ、以下に定義する一般式 (I) の化合物の提供を目的とし、更に、一般式 (I) の化合物からなるウイルス感染患者の治療のための薬剤を提供する。



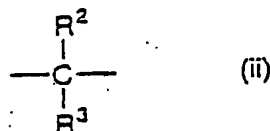
式中、 n^1 は 0 から 3 の整数、 n^2 は 0 から 4 の整数を示す。

A^1, A^2 はそれぞれ独立にニトロ基、シアノ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、及び炭素数 2 または 3 のアルキレン基で置換されていてもよいグアニジノ基及びアミジノ基、または下記式 (i) で表される基を示す。



式中、 A^3, A^4 はそれぞれ独立に窒素原子を 1 から 4 含み、他のヘテロ原子を 1 から 2 含むことのある 5 から 12 員、好ましくは 5 から 10 員の窒素原子上に置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環または窒素原子を 1 から 3 含み、他のヘテロ原子を 1 から 2 含むことのある 5 から 12 員、好ましくは 5 から 10 員の窒素原子上に置換していてもよい単環若しくは多環式の一部が飽和していてもよい複素芳香族環を示す。

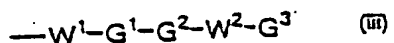
B^1 は単結合であるか、または下記式 (ii) で表される基を示す。



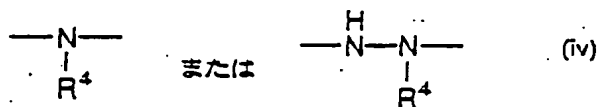
R^1 、 R^2 、 R^3 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数 1 から 6 の置換していてもよいアルキル基、炭素数 2 から 6 の置換していてもよいアルケニル基、炭素数 2 から 6 の置換していてもよいアルキニル基である。また、 R^2 は R^1 または R^3 と結合して環を形成していてもよい。

W は炭素数 1 から 7、好ましくは 2 から 5 の置換していてもよいアルキレン基、炭素数 2 から 7、好ましくは 2 から 5 の置換していてもよいアルケニレン基、炭素数 2 から 7、好ましくは 2 から 5 の置換していてもよいアルキニレン基、または置換していてもよい炭素数 3 から 10、好ましくは 5 から 10 の単環若しくは多環式の環状アルキレン基、または 6 から 15 員、好ましくは 6 から 10 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環または 6 から 15 員、好ましくは 6 から 10 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の一部が飽和している芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 5 から 15 員、好ましくは 5 から 10 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 5 から 15 員、好ましくは 5 から 10 員の置換していてもよい一部が飽和している単環若しくは多環式の複素芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 3 から 15 員、好ましくは 5 から 10 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の飽和複素環を示す。

D は下記式(iii)に表す官能基を示す。



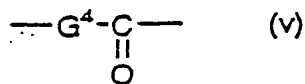
この式(iii)に於いて W^1 は酸素原子、硫黄原子または下記式(iv)で表される官能基を示す。



R^4 は水素原子、または $-G^1-G^2-W^2-G^3$ を示す。

G^1 、 G^1 はそれぞれ独立に単結合、または炭素数 1 から 10、好ましくは 1 から 5 の置換されていてもよい直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基、炭素数 2 から

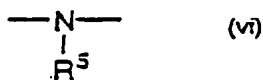
10 の置換していてもよい直鎖状または分岐鎖状の二重結合を 1 から 2 含むアルケニレン基、炭素数 2 から 10、好ましくは 2 から 5 の置換していてもよい直鎖状または分岐鎖状の三重結合を 1 から 2 含むアルキニレン基または下記式(v)で表される官能基を示す。



G⁴は炭素数 1 から 3 の置換されていてもよいアルキレン基を示す。

G²、G^{2'}はそれぞれ独立に単結合、または置換していてもよい炭素数 3 から 10 の単環若しくは多環式の環状アルキレン基、または 6 から 15 員、好ましくは 6 から 10 の置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環または 6 から 15 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の一部が飽和している芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 5 から 15 員、好ましくは 5 から 10 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 5 から 15 員の置換していてもよい一部が飽和している単環若しくは多環式の複素芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 3 から 15 員、好ましくは 5 から 10 員の置換していてもよい飽和複素環を示す。

W²、W^{2'}はそれぞれ独立に単結合、または酸素原子、硫黄原子または下記式(vi)で表される官能基を示す。

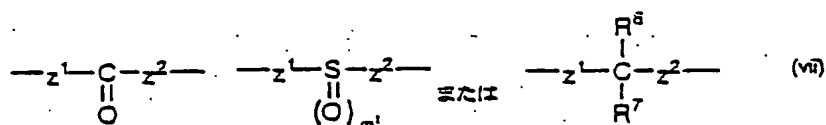


このとき R⁵は水素原子、炭素数 1 から 10 の置換されていてもよい直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、または G^{3'}を示し、アルキル基の場合は G¹または G²と環を形成していてもよい。

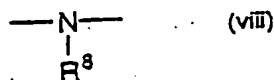
G³、G^{3'}、G^{3''}はそれぞれ独立に水素原子、炭素数 1 から 6 の置換していてもよい直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、炭素数 2 から 6 の置換していてもよい直鎖状または分岐鎖状の二重結合を 1 から 2 含むアルケニル基、炭素数 2 から 6 の置換していてもよい直鎖状または分岐鎖状の三重結合を 1 から 2 含むアルキニル基、または置換していてもよい炭素数 3 から 10 の単環若しくは多環式の環状アルキ

レン基、または炭素数 7 から 15 の置換していてもよいアラルキル基、または 6 から 15 員、好ましくは 6 から 10 員の置換していてもよい単環または多環式の芳香族環若しくは 6 から 15 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の一部が飽和している芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 5 から 15 員、好ましくは 5 から 10 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 5 から 15 員、好ましくは 5 から 10 員の置換していてもよい一部が飽和している単環若しくは多環式の複素芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 3 から 15 員、好ましくは 5 から 10 員の置換していてもよい飽和複素環を示す。

x は下記式(vii)で表される官能基を示す。

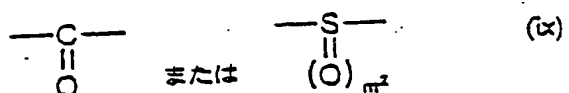


このとき、 z^1 、 z^2 はそれぞれ独立に単結合、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、または下記式(viii)で表される置換基を示す。



R^6 , R^7 , R^8 は水素原子または炭素数 1 から 3 の置換されていてもよいアルキル基であり、 m^1 は 0 から 2 の整数を表す。

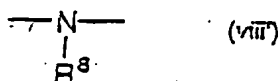
y は下記式(ix)で表される官能基を示す。



このとき m^2 は 0 から 2 の整数を示す。

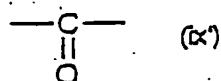
また、本化合物に不斉点が存在する場合、そのそれぞれの絶対配置は R, S またはその混合物のいずれでもよい。

さらに、本発明は一般式(I)に於いて n^1 は 1 から 2 の整数を表し、 n^2 は 2 から 3 の整数を表すことが好ましく、さらに z^1 は単結合を示し、 z^2 は下記式(viii')

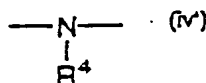


(R³は水素原子または炭素数 1 から 3 の置換されていてもよいアルキル基)を示すことが好ましい。

また、y は下記式(ix')

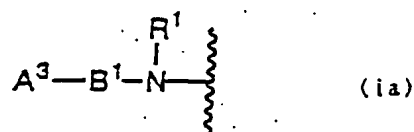


を示すことが好ましく、さらに w' は下記式(iv')



(R⁴は前述のとおり)を示すことが好ましい。

また、本発明の好ましい化合物は、上記一般式(I)において、A¹、A²がグアニノ基または下記式(ia)で表され、



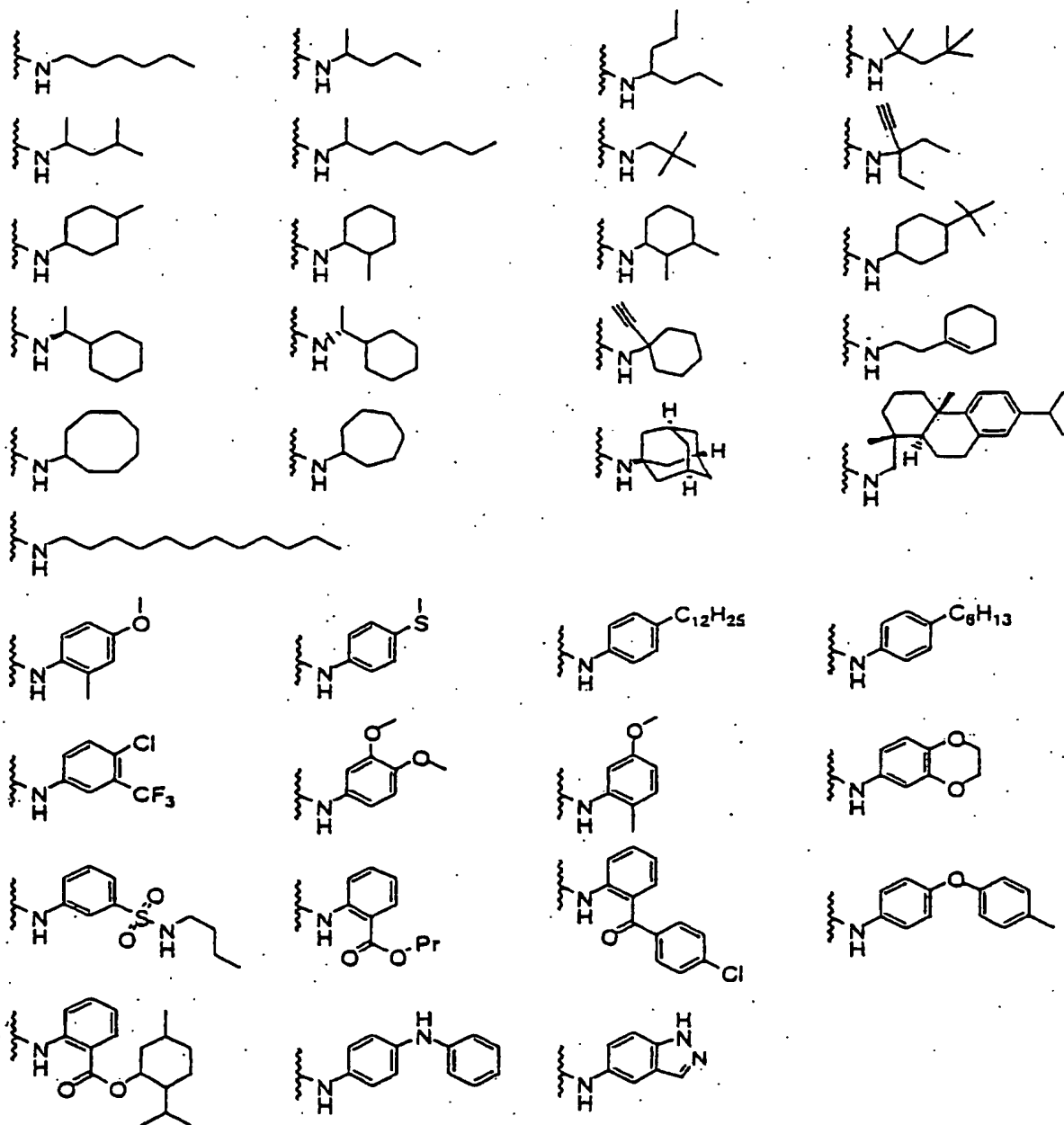
A³が1または2個のヘテロ原子を含む窒素原子上に置換していてもよい単環または窒素原子上に置換していてもよく一部が飽和していてもよい2環式の複素芳香族環基であり、B¹、R¹は前述のとおりであり、W は炭素数2から3のアルキレン基、炭素数5から10の環状アルキレン基、炭素数6から10の単環または2環式の芳香族環、炭素数5から10の複素芳香族環であり、y が $-\text{C}(=\text{O})-$ 、x が $-(\text{CH}_2)_{n^3}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ (n³は0または1)、n¹、n²、Dが前述のとおりである化合物またはその塩である。

また別の本発明の好ましい化合物は、上記一般式(I)および(iii)において、A¹、A²、W、x、y、n¹、n²は前述のとおりであり、W¹が $-\text{NR}^4-$ で表され、R⁴が水素原子または炭素数1から5の直鎖または分岐鎖状のアルキル基であり、G¹が炭素数1から5の直鎖または分岐鎖状のアルキレン基であり、G²が単結合であり、W²が単結合または酸素原子、硫黄原子であり、G³が炭素数6から15の置換していてもよい単環または多環式の芳香族環あるいは酸素原子、窒素原子、硫黄原子をそれぞ

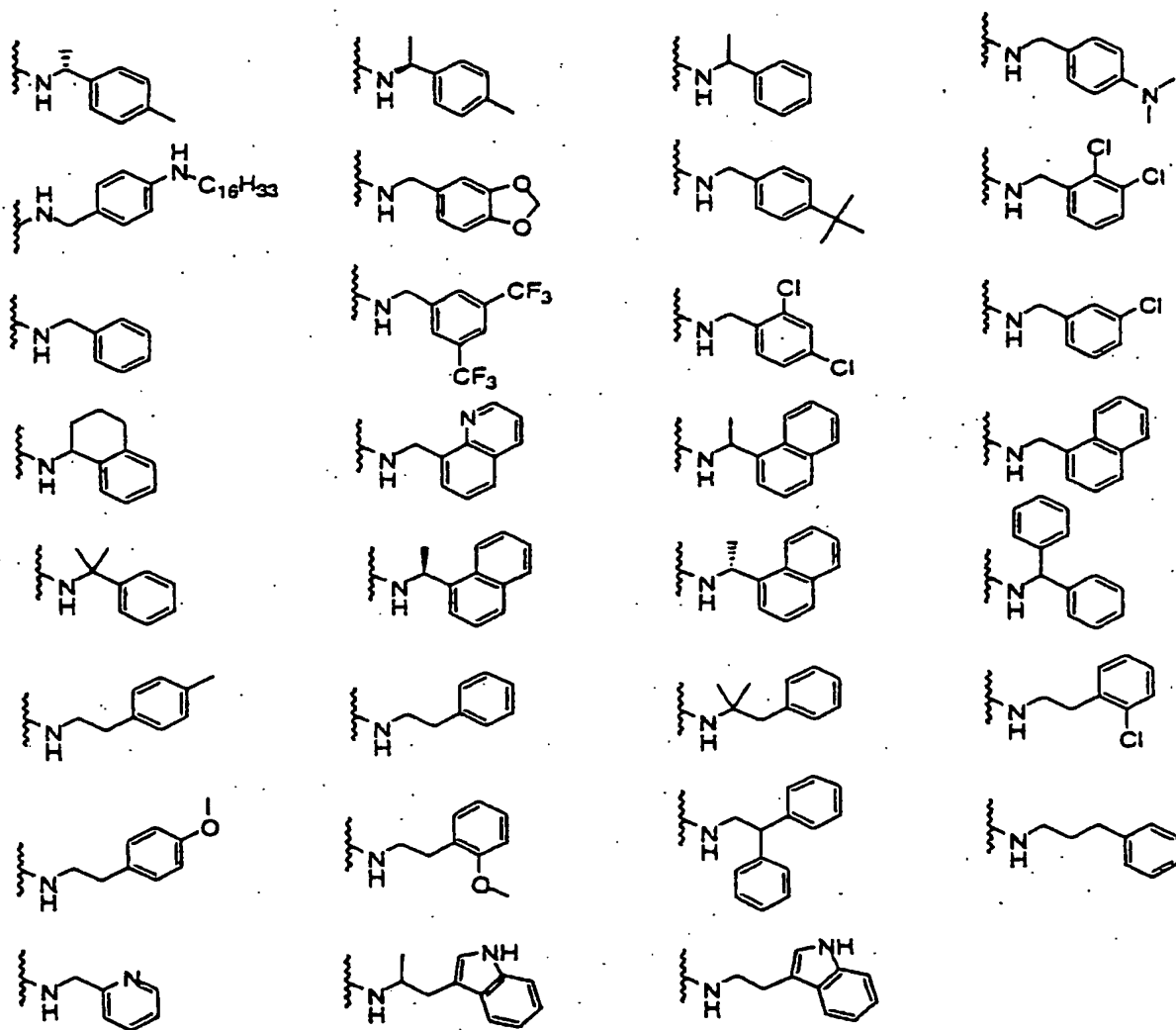
れ1から3含むことのある3から15員の置換していてもよい単環または多環式の複素芳香族環である化合物またはその塩である。

このとき、 W^1 、 G^1 、 G^2 、 W^2 、 G^3 の組み合わせからなる置換基 D は以下の式 (x-1~3) に表すような置換基であることが好ましい。

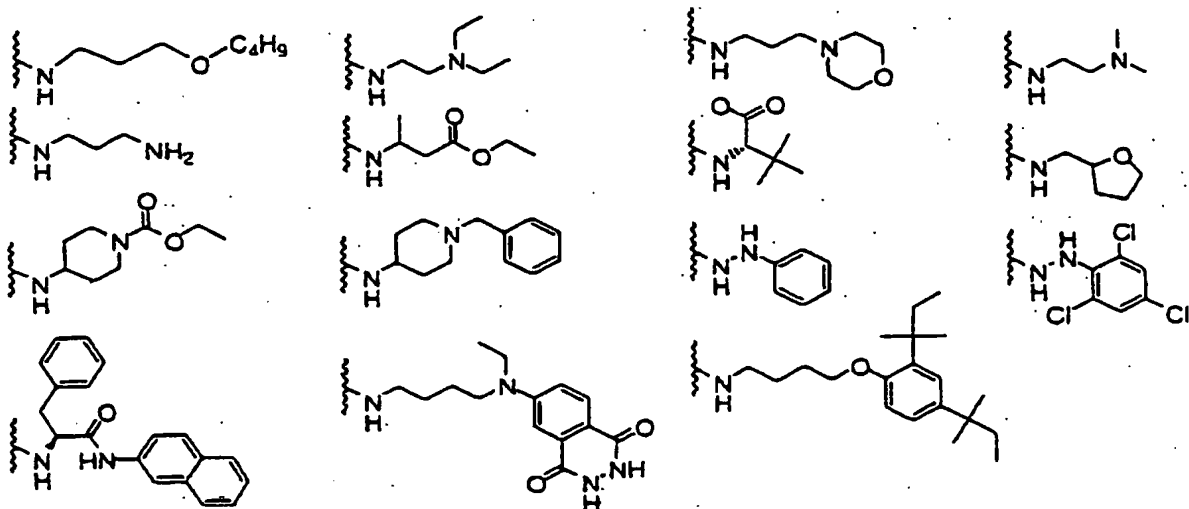
式(x-1)



式(x-2)



式(x-3)



また、これらの塩としては、例えば、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、酢酸塩、硫酸塩、硝酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩などを挙げる事ができる。

本明細書中で使用される一般用語は以下のように定義され、単独、または組み合わせて使用される。

本文中に示される A^3, A^4 に於ける「窒素原子を1から4含み他のヘテロ原子を1から2含むことのある単環の複素芳香族環」とは、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、トリアゾール環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、トリアジン環等であり、また、「窒素原子を1から4含み他のヘテロ原子を1から2含むことのある多環式の複素芳香族環」とはキノリン環、イソキノリン環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジル環、イミダゾピリミジル環、イミダゾピラジニル環、ベンゾチアゾリル環、インドール環、イソインドール環、チアゾリル環、プリン環、フェナントロリン環、アクリジン環、カルバゾール環等であり、また、「窒素原子を1から3含み他のヘテロ原子を1から2含むことのある複素芳香族環」とはテトラヒドロキノリル環、シクロペンテノピリジル環、シクロヘプテノピリジル環、シクロヘキセノイミダゾリル環、テトラヒドロインドリル環等である。

また、かかる複素環に連結する結合位置はその複素環に存在する炭素原子のどの位置でもよい。

本文中に示されるWに於ける官能基は両端に存在する基と接続する2価の官能基であり、「環状アルキレン基」とはシクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基、2-シクロヘキセニレン基等であり、「単環または多環式の芳香族環」とはベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、フェナントレン環、インデン環、フルオレン環等であり、「一部が飽和している芳香族環」とはテトラリン環、インダン環、ジヒドロアントラセン環等である。

「酸素、硫黄、窒素の各原子を1から3含むことのある単環または多環式の複素芳香族環または一部が飽和している複素環または飽和複素環」とはチオフェン環、フラン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、インドール環、イソインドール環、ピロール環、イソキノリン環、イソベンズチオフェン環、キノリン環、ベンズチオフェン環等である。

またWが環状化合物の場合の接続する結合位置はどの位置でも構わないが、例えばWがフェニル基、ナフチル基の場合には1, 4位が好ましく、ピリジル基の場合には2, 5位が好ましいがこれらに限定されるものではない。

本文中に示される R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 G^3 、 G^3' 、 G^3'' におけるアルキル基とは一価であり、直鎖状、分岐鎖状、環状の飽和炭化水素基を意味する。例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、デカリニル基等である。同様にアルケニル基とは一価であり直鎖状、分岐鎖状、環状の少なくとも一つはエチレン性の基を含む炭化水素基を意味し、例えば、ビニル基、アリル基、2-ブチレニル基、1,3-ブタジエニル基、イソプレニル基、3-ペンテニル基、シクロヘキサ-2-エニル基、シクロヘキサジエニル基、テトラリニル基等であり、アルキニル基とは一価であり直鎖状、分岐鎖状、環状の少なくとも一つはアセチレン性の基を含む炭化水素基を意味し、例えば、エチニル基、2-プロピニル基、3-ペンチニル基等が挙げられる。

本文中に示される W、 G^1 、 G^1' 、 R^5 におけるアルキレン基とは二価であり直鎖状、分岐鎖状、環状の飽和炭化水素基を意味し、例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、ブチレン基、イソブチレン基、tert-ブチレン基、ヘキシレン基、ヘプチレン基、シクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基、デカリニレン基等である。アルケニレン基とは二価であり直鎖状、分岐鎖状、環状の少なくとも一つはエチレン性の基を含む炭化水素基を意味し、例えば、エチレニル基、プロペニレン基、2-ブテニレン基、2-メチル-2-ブテニレン基、2-エチル-2-ブテニレン基、ブタジエニレン基、シクロペンテニレン基、シクロヘキセニレン基、シクロヘキサジエニレン

基等である。アルキニレン基とは二価であり直鎖状、分岐鎖状、環状の少なくとも一つはアセチレン性の基を含む炭化水素基を意味し、例えば、アセチニレン基、プロピニレン基、2-ブチニレン基、1-メチル-2-ブチニレン基等が挙げられる。

本文中に示される G^3 、 $G^{3'}$ 、 $G^{3''}$ に於けるアラルキル基とは前述したアルキル基と芳香族環から成る基であり、例えばベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルブチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-(1-ナフチル)エチル基、2-(1-ナフチル)エチル基等であり、「単環若しくは多環式の芳香族環」とはベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環等であり、「酸素、硫黄、窒素の各原子を1から3含むことのある単環若しくは多環式の複素芳香族環」とはイミダゾール環、フラン環、チオフェン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、インドール環、インダゾール環、ベンズイミダゾール環、ピリジノピロール環等であり、「酸素、硫黄、窒素の各原子を1から3含むことのある単環若しくは多環式の一部が飽和している複素芳香族環」とはテトラヒドロキノリン環、シクロペンタピリジン環などであり、「酸素、硫黄、窒素の各原子を1から3含むことのある単環若しくは多環式の飽和複素環」とはテトラヒドロフラン環、ピロリジン環、イミダゾリジン環等である。

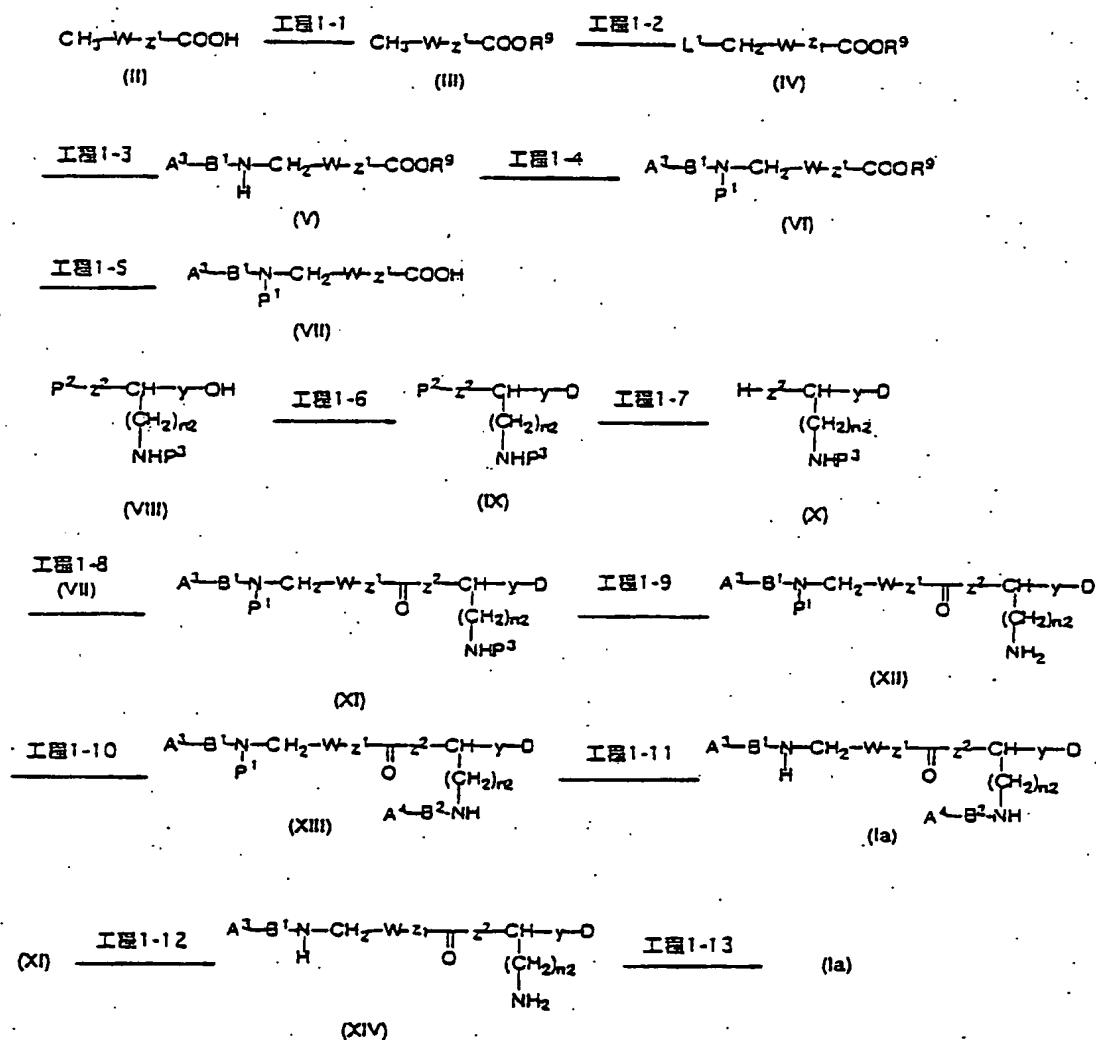
また、各置換基の表現中に含まれる「置換していてもよい」基とはハロゲン基、ニトロ基、ヒドロキシ基、チオール基、カルボニル基、カルボキシ基、スルフェニル基、スルホン基、アミノ基、アミド基、シアノ基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルカノイルアミノ基、アルカノイルアルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフェニル基、アルキルスルホン基、フェニル基等である。

この置換基中に含まれる「アルキル」は前述に示したアルキル基と同一であり、「アルコキシ」は「アルキル」「オキシ」の意味であり、前述のアルキル基とその末端に結合した酸素原子から置換されることを意味する。「アルカノイル」は前述のアルキル基がカルボニル基を介して形成する置換基を意味する。

発明の実施のための最良の形態

本発明の化合物は一般に用いられている有機化学反応によって製造することができる。以下にその製造法を例示するが、本発明化合物の製造はこれらに限定されるものではない。

製造法例 1



工程 1-1

容易に入手できる既知の化合物(II) $\text{CH}_3\text{-W-z}^1\text{-COOH}$ (W 及び z^1 は前述の通り)を任意のアルコール溶媒 $\text{R}^9\text{-OH}$ (R^9 はメチル基、エチル基、ベンジル基等)に溶解し、塩酸ガスを導入しながら -20°C から 100°C で 0.5 時間から 24 時間反応させることにより目的の化合物(III)を得ることができる。

工程 1-2

化合物(III)を四塩化炭素、クロロホルム、ベンゼンなどの有機溶媒に溶解し、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド等のハロゲン化剤と必要に応じてアゾイソブチロニトリルの様なラジカル発生剤を添加し、0℃から 100℃で反応させることにより、目的の化合物(IV) (L^1 は塩素、臭素などのハロゲン原子)を得ることができる。

工程 1-3

化合物(IV)をテトラヒドロフラン(以下 THF)やジメチルホルムアミド(以下 DMF)のような有機溶媒に溶解し、一級アミン化合物 $A^3-B^1-NH_2$ (A^3, B^1 は前述の通り)を加えて炭酸カリウム、トリエチルアミンの様な塩基とともに室温から 100℃で反応させることにより、目的の化合物(V)を得ることができる。

工程 1-4

化合物(V)を THF や DMF の様な有機溶媒に溶解し P^1-L^1, P^1_2O (P^1 はブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどで表される保護基)で表されるような保護化剤をトリエチルアミン、水酸化ナトリウム水溶液の様な塩基とともに加えて-10℃から 100℃で反応させることにより、目的の化合物(VI)を得ることができる。

また、工程 1-3 を省略し、化合物(IV)と $A^3-B^1-NHP^1$ (A^3, B^1, P^1 は前述の通り)を水素化ナトリウムや粉末状水酸化カリウム等の塩基とともに DMF, THF 等の有機溶媒中、室温から 120℃で反応しても化合物(VI)を得ることができる。

工程 1-5

化合物(VI)を DMF、THF、メタノール、エタノール等から選択される 1 から 2 種の有機溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基性水溶液を加え、0℃から 100℃で反応させることにより、目的の化合物(VII)を得ることができる。

工程 1-6

容易に入手することのできる既知の化合物(VIII) (z^2, y, n^2 は前述の通りであり、 P^2, P^3 は互いに独立に 9-フルオレニルメチルカルボニル(以下 Fmoc)、t-ブトキシカルボニル(以下 Boc)、ベンジルオキシカルボニル(以下 Cbz)等の保護基を表す。)を DMF 等の有機溶媒に溶解し、H-D(D は前述の通り)で表される化合物

を加え、N-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(以下 WSCI)塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェート(以下 BOP)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(以下 EEDQ)等の縮合剤を必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(以下 HOBt)、4-ジメチルアミノピリジン(以下 DMAP)等の触媒と共に加え-20℃から 80℃で反応させることにより、目的の化合物(IX)を得ることができる。

工程 1-7

化合物(IX)の P^2 を選択的に除去し、目的の化合物(X)を得ることができる。例えば P^2 が Fmoc の場合は化合物(IX)を DMF 等の有機溶媒に溶解し、ジエチルアミン、モルホリンなどの有機塩基とともに室温から 100℃で反応させることにより目的の化合物(X)を得ることができる。

工程 1-8

化合物(X)を DMF 等の有機溶媒に溶解し、前述の化合物(VII)を加えて WSCI 塩酸塩、BOP、EEDQ 等の縮合剤を必要に応じて HOBt, DMAP 等の触媒と共に加え、-20℃から 80℃で反応させることにより、目的の化合物(XI)を得ることができる。

工程 1-9

化合物(XI)の保護基である P^3 を選択的に除去することにより、目的の化合物(XII)を得ることができる。例えば P^3 が Cbz の場合には化合物(XI)をエタノール、メタノール、含水ジオキサン等に溶解し、室温中パラジウム炭素等の水素化触媒とともに水素ガス雰囲気下で反応させることにより、目的の化合物(XII)を得ることができる。

工程 1-10

化合物(XII)をメタノール、エタノール、アセトニトリル等の有機溶媒中で $A^4C=O$ または $A^4=O$ (A^4 は前述の通りであり、 $A^4=O$ は A^4 中に於ける任意の位置の炭素がケトンである化合物、例えば 2-アセチルピリジン、テトラヒドロキノリン-8-オン等を表す。)と水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤を加え、必要に応じて溶液の pH を調整した後に-20℃から 60℃で反応させることにより目的の化合物(XIII)を得ることができる。

工程 1-11

化合物(XIII)の保護基である P¹を除去することにより目的の化合物(Ia) (Iaは前述の式(I)の中に包含される化合物の一部を表す)を得ることができる。

例えば P¹ が Boc である場合には化合物(XIII)をメタノール、ジオキサンなどの溶媒に溶解し、塩酸などの鉱酸やトリフルオロ酢酸のような有機強酸を添加することにより目的の化合物(Ia)を得ることができる。

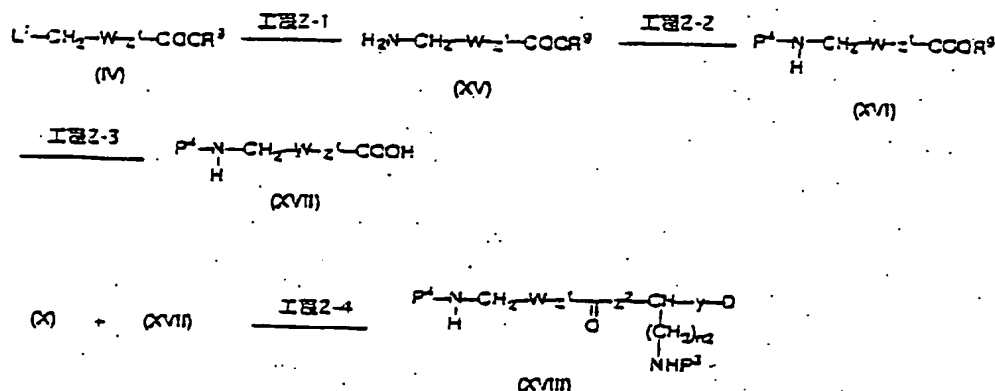
工程 1-12

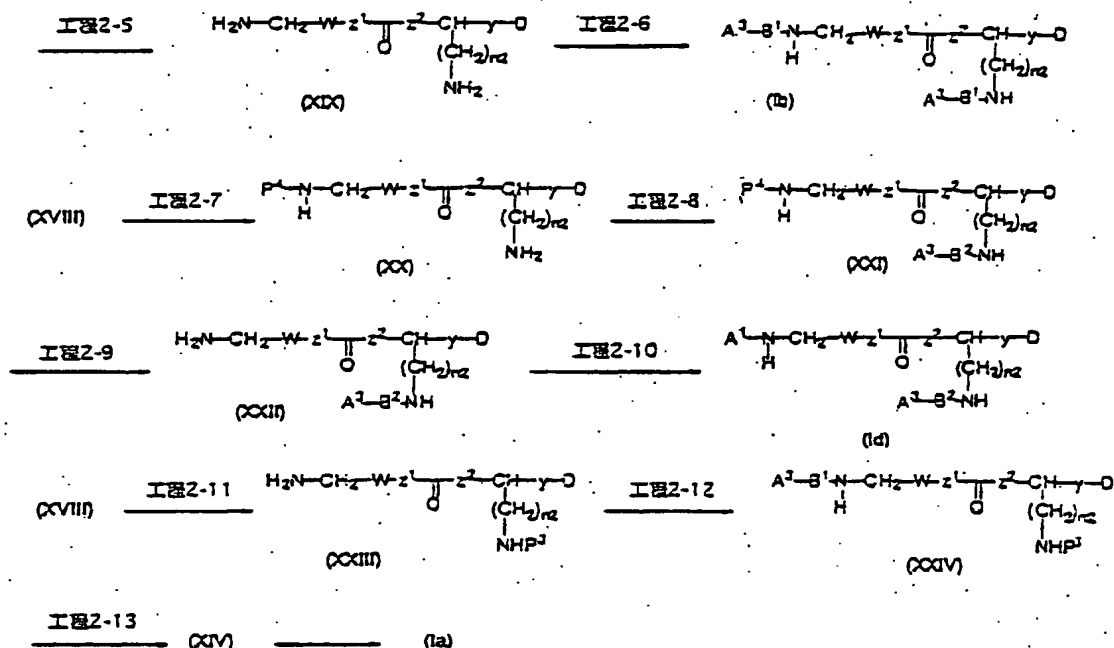
化合物(XI)に於ける保護基 P^1, P^3 を同時に除去することにより目的の化合物(XIV)を得ることができる。例えば、 P^1, P^3 が Boc と Cbz の組み合わせである場合には化合物(XI)をクロロホルム等の有機溶媒に溶解し、クレゾール・チオアニソール・トリフルオロ酢酸を加えて室温から 80℃で反応させることにより目的の化合物(XIV)を得ることができる。

工程 1-13

化合物(XIV)をメタノール、エタノール、アセトニトリル等の有機溶媒中で A^4C HO または $A^4=O$ (A^4 は前述の通りであり、 $A^4=O$ は A^4 中に於ける任意の位置の炭素がケトンである化合物、例えば 2-アセチルピリジン、テトラヒドロキノリン-8-オン等を表す。)と水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤を加え、必要に応じて溶液の pH を調整した後に $-20^{\circ}C$ から $60^{\circ}C$ で反応させることにより目的の化合物(Ia) (Ia は、前述の式 (I) の中に包含される化合物の一部の化合物を表す)を得ることができる。

製造法例 2





工程 2-1

製造法例 1 において前述した化合物(IV)を DMF 等の有機溶媒に溶解し、フタルイミドカリウムと反応し中間体を得た後に、これをエタノール、メタノール等の有機溶媒中で抱水ヒドラジンと反応させ目的の化合物(XV)を得ることができる。

工程 2-2

化合物(XV)を DMF, THF 等の有機溶媒に溶解し、 P^4-L^1 , P^4_2O (P^4 は Boc, Cbz 等の保護基)で表される保護化剤及びトリエチルアミン、水酸化ナトリウム水溶液などの塩基とともに -20°C から 80°C で反応することにより目的の化合物(XVI)を得ることができる。

工程 2-3

化合物(XVI)を DMF、THF、メタノール、エタノール等から選択される 1 から 2 種の有機溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基性水溶液を加え、 0°C から 100°C で反応させることにより、目的の化合物(XVII)を得ることができる。

工程 2-4

化合物(X)をDMF等の有機溶媒に溶解し、前述の化合物(XVII)を加えてWSCl 塩酸塩、BOP、EEDQ等の縮合剤を必要に応じてHOBt, DMAP等の触媒と共に加え、-20℃から80℃で反応させることにより、目的の化合物(XVIII)を得ることができる。

工程 2-5

化合物(XVIII)の保護基である P^3 , P^4 を除去することにより目的の化合物(XIX)を得ることができる。例えば、 P^3 , P^4 が同時にBocである場合には化合物(XVIII)をメタノール、ジオキサンなどの有機溶媒に溶解し、塩酸などの鉱酸やトリフルオロ酢酸のような有機強酸を添加することにより目的の化合物(XIX)を得ることができる。

工程 2-6

化合物(XIX)をメタノール、エタノール、アセトニトリル等の有機溶媒中で A^3CH_0 または $A^3=O$ (A^3 は前述の通りであり、 $A^3=O$ は A^3 中に於ける任意の位置炭素がケトンである化合物、例えば2-アセチルピリジン、テトラヒドロキノリン-8-オン等を表す。)と水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤を加え、必要に応じて溶液のpHを調整した後に-20℃から60℃で反応させることにより目的の化合物(Ib)(Ibは前述の式(I)の中に包含される化合物の一部を表す)を得ることができる。

工程 2-7

化合物(XVIII)における保護基 P^4 を選択的に除去することにより目的の化合物(XX)を得ることができる。例えば P^3 がCbzであり、 P^4 がBocである場合には化合物(XVIII)をエタノール、メタノール、含水ジオキサン等に溶解し、室温中パラジウム炭素等の水素化触媒とともに水素ガス雰囲気下で反応させることにより、目的の化合物(XX)を得ることができる。

工程 2-8

化合物(XX)をメタノール、エタノール、アセトニトリル等の有機溶媒中で A^3CH_0 または $A^3=O$ (A^3 は前述の通りであり、 $A^3=O$ は A^3 中に於ける任意の位置炭素がケトンである化合物、例えば2-アセチルピリジン、テトラヒドロキノリン-8-オン等を表す。)と水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還

元剤を加え、必要に応じて溶液の pH を調整した後に -20°C から 60°C で反応させることにより目的の化合物(XXI)を得ることができる。

工程 2-9

化合物(XXI)における保護基 P^3 を除去することにより目的の化合物(XXII)を得ることができる。例えば P^3 が Boc である場合には化合物(XXI)をメタノール、ジオキサンなどの有機溶媒に溶解し、塩酸などの鉱酸やトリフルオロ酢酸のような有機強酸を添加することにより目的の化合物(XXII)を得ることができる。

工程 2-10

化合物(XXII)をメタノール、エタノール、アセトニトリル等の有機溶媒中で $A^3\text{CHO}$ または $A^3=O$ (A^3 は前述の通りであり、 $A^3=O$ は A^3 中に於ける任意の位置の炭素がケトンである化合物、例えば 2-アセチルピリジン、テトラヒドロキノリン-8-オン等を表す。)と水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤を加え、必要に応じて溶液の pH を調整した後に -20°C から 60°C で反応させること、あるいはメタノールや DMF のような有機溶媒中、適当な塩基とともにピラゾールカルボキサミジンのようなグアニジノ化試薬と 0°C から 100°C で反応させることにより目的の化合物(Id) (Id は前述の式 (I) の中に包含される化合物の一部の化合物を表す。)を得ることができる。

工程 2-11

化合物(XVIII)における保護基 P^4 を選択的に除去することにより目的の化合物(XXIII)を得ることができる。例えば P^3 が Cbz であり、 P^4 が Boc である場合には化合物(XVIII)をクロロホルム中トリフルオロ酢酸共存下やジオキサン・メタノール混合溶媒中、塩酸を共存させることにより目的の化合物(XXIII)を得ることができる。

工程 2-12

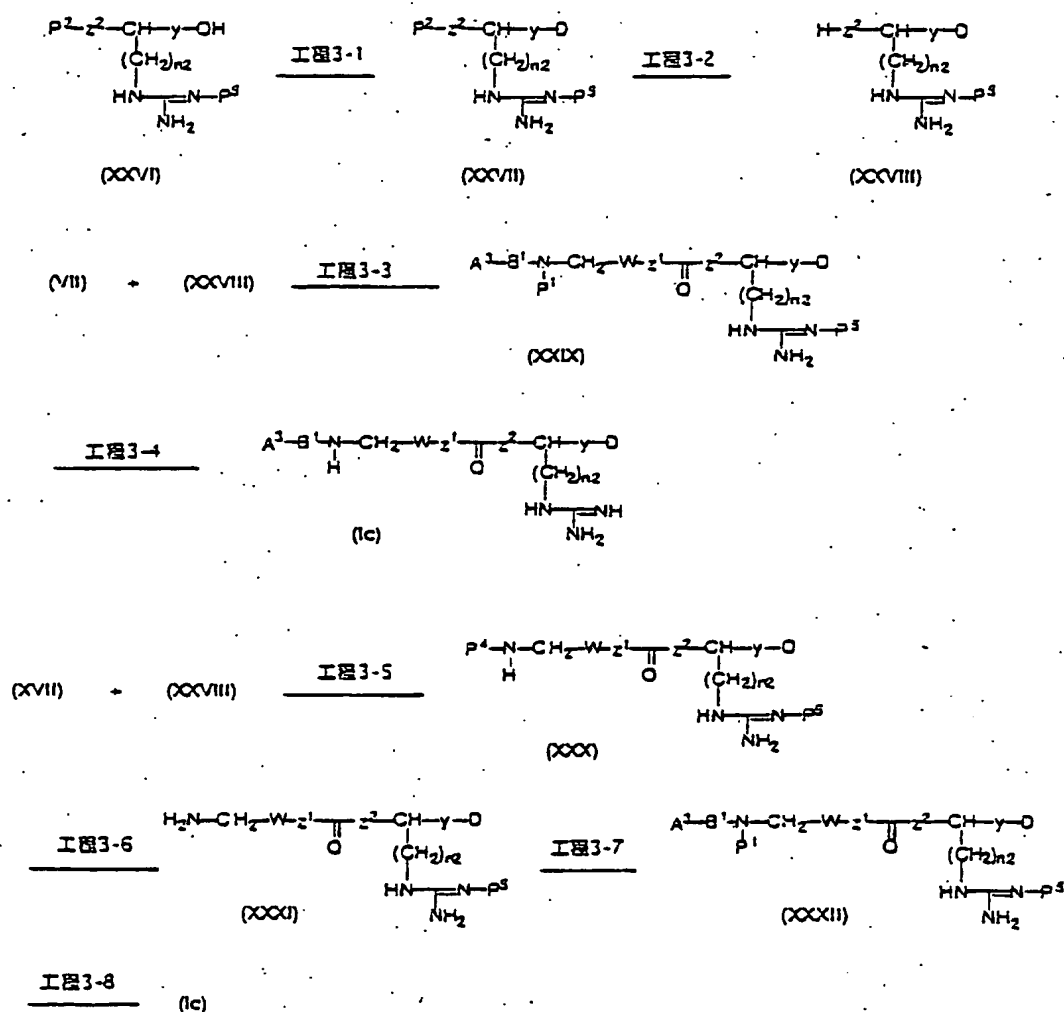
化合物(XXIII)をメタノール、エタノール、アセトニトリル等の有機溶媒中で $A^3\text{CHO}$ または $A^3=O$ (A^3 は前述の通りであり、 $A^3=O$ は A^3 中に於ける任意の位置の炭素がケトンである化合物、例えば 2-アセチルピリジン、テトラヒドロキノリン-8-オン等を表す。)と水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム

等の還元剤を加え、必要に応じて溶液の pH を調整した後に -20℃ から 60℃ で反応させることにより目的の化合物 (XXIV) を得ることができる。

工程 2-13

化合物(XXIV)における保護基 P³を除去することにより目的の化合物(XXV)を得ることができる。例えば P³が Cbz である場合には化合物(XXIV)をエタノール、メタノール、含水ジオキサン等に溶解し、室温中パラジウム炭素等の水素化触媒とともに水素ガス雰囲気下で反応させることにより、目的の化合物(XIV)を得ることができる。この化合物(XIV)は製造法例 1 の工程 1-13 と同様の方法により化合物(Ia)に導くことができる。

製造法例 3



工程 3-1

容易に入手できる既知の化合物 (XXVI) (z^2 , y , n^2 は前述の通りであり、 P^2 は Fmoc、Boc、Cbz 等の保護基を表し、 P^5 はペンタメチルクロマンズルホニル基やトルエンスルホニル基のようなグアニジンの保護基を表す。) を DMF 等の有機溶媒に溶解し、H-D (D は前述の通り) で表される化合物を加え、WSCl 塩酸塩、BOP、EEDQ 等の縮合剤を必要に応じて HOBt, DMAP 等の触媒と共に加え -20℃ から 80℃ で反応させることにより、目的の化合物 (XXVII) を得ることができる。

工程 3-2

化合物 (XXVII) の P^2 を選択的に除去し、目的の化合物 (XXVIII) を得ることができる。例えば P^2 が Fmoc の場合は化合物 (XXVII) を DMF 等の有機溶媒に溶解し、ジエチルアミン、モルホリンなどの有機塩基とともに室温から 100℃ で反応させることにより目的の化合物 (XXVIII) を得ることができる。

工程 3-3

化合物 (XXVIII) を DMF 等の有機溶媒に溶解し、前述の化合物 (VII) を加えて WSCI 塩酸塩、BOP、EEDQ 等の縮合剤を必要に応じて HOBt, DMAP 等の触媒と共に加え -20℃ から 80℃ で反応させることにより、目的の化合物 (XXIX) を得ることができる。

工程 3-4

化合物 (XXIV) をクロロホルム、塩化メチレンのような有機溶媒に溶解し、トリフルオロ酢酸を加えて -20℃ から 60℃ で攪拌することにより目的の化合物 (Ic) (Ic は前述の式 (I) の中に包含される化合物の一部の化合物を表す。) を得ることができる。

工程 3-5

化合物 (XXVIII) を DMF 等の有機溶媒に溶解し、前述の化合物 (XVII) を加えて WSCI 塩酸塩、BOP、EEDQ 等の縮合剤を必要に応じて HOBt, DMAP 等の触媒と共に加え -20℃ から 80℃ で反応させることにより、目的の化合物 (XXX) を得ることができる。

工程 3-6

化合物(XXX)の保護基である P^4 を選択的に除去することにより目的の化合物(XXXI)を得ることができる。例えば P^4 が Cbz である場合には化合物(XXX)をエタノール、メタノール、含水ジオキサン等に溶解し、室温中パラジウム炭素等の水素化触媒とともに水素ガス雰囲気下で反応させることにより、目的の化合物(XXXI)を得ることができる。

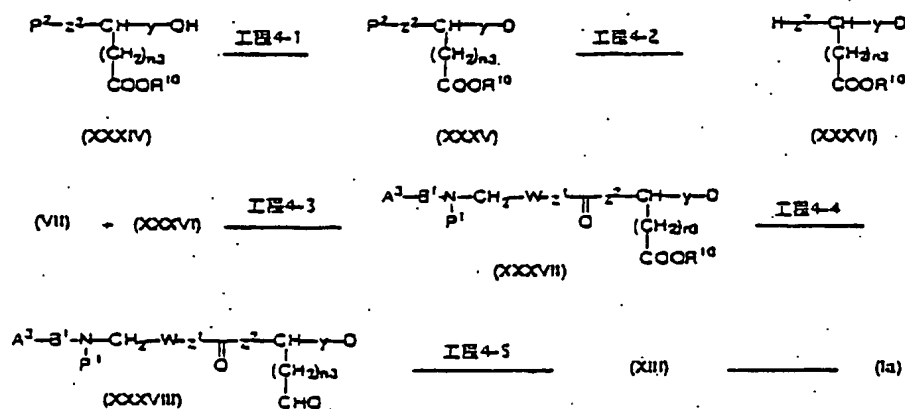
工程 3-7

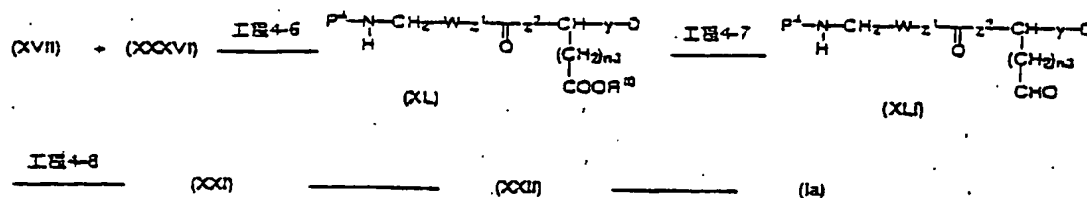
化合物(XXXI)をメタノール、エタノール、アセトニトリル等の有機溶媒中で A^4 CHO または $A^4=O$ (A^4 は前述の通りであり、 $A^4=O$ は A^4 中に於ける任意の位置炭素がケトンである化合物、例えば 2-アセチルピリジン、テトラヒドロキノリン-8-オン等を表す。)と水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤を加え、必要に応じて溶液の pH を調整した後に -20°C から 60°C で反応させることにより目的の化合物(XXXII)を得ることができる。

工程 3-8

化合物(XXXII)をクロロホルム、塩化メチレンのような有機溶媒に溶解し、トリフルオロ酢酸を加えて -20°C から 60°C で攪拌することにより目的の化合物(Ic) (Ic は前述の式(I)の中に包含される化合物の一部の化合物を表す。)を得ることができる。

製造法例 4





工程 4-1

容易に入手できる既知の化合物(XXXIV) (z^2 は前述の通りであり、 n^3 は 1 から 3 の整数を表し、 R^{10} はメチル基、エチル基、ベンジル基等を表し、 P^2 は Fmoc、Boc、Cbz 等の保護基である。)を DMF 等の有機溶媒に溶解し、H-D (D は前述の通り)で表される化合物を加え、WSCl 塩酸塩、BOP、EEDQ 等の縮合剤を必要に応じて HOBt、DMAP 等の触媒と共に加え-20℃から 80℃で反応させることにより、目的の化合物(XXXV)を得ることができる。

工程 4-2

化合物(XXXV)における保護基 P^2 を選択的に除去することにより目的の化合物(XXXVI)を得ることができる。例えば P^2 が Boc の場合には化合物(XXXV)をメタノール、エタノール等の有機溶媒に溶解し、塩化水素ガスを導入することにより化合物(XXXVI)を得ることができる。

工程 4-3

化合物(XXXVI)を DMF 等の有機溶媒に溶解し、前述の化合物(VII)を加えて WSCI 塩酸塩、BOP、EEDQ 等の縮合剤を必要に応じて HOBt、DMAP 等の触媒と共に加え-20℃から 80℃で反応させることにより、目的の化合物(XXXVII)を得ることができる。

工程 4-4

化合物(XXXVII)における COOR^{10} を CHO に変換することにより目的の化合物(XXXVIII)を得ることができる。例えば、化合物(XXXVII)を THF 等の有機溶媒中でリチウムアルミニウムヒドライドなどの還元剤を用いて中間体であるアルコール体を合成し、その後にジメチルスルホキシド-オキザリルクロライドやピリジニウムジクロクロメート等を用いて酸化することにより目的の化合物(XXXVIII)を得ることができる。

工程 4-5

化合物(XXXVIII)をメタノール、エタノール、アセトニトリル等の有機溶媒中で $A^4-B^2-NH_2$ (A^4 、 B^2 は前述の通りである。)と水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤を加え、必要に応じて溶液の pH を調整した後に $-20^{\circ}C$ から $60^{\circ}C$ で反応させることにより目的の化合物(XIII)を得ることができる。この化合物(XIII)は製造法例 1 における工程 1-11 と同様の方法で化合物(Ia)に導くことができる。

工程 4-6

化合物(XXXVI)を DMF 等の有機溶媒に溶解し、前述の化合物(XVII)を加えて WSCI 塩酸塩、BOP、EEDQ 等の縮合剤を必要に応じて HOBt, DMAP 等の触媒と共に加え $-20^{\circ}C$ から $80^{\circ}C$ で反応させることにより、目的の化合物(XL)を得ることができる。

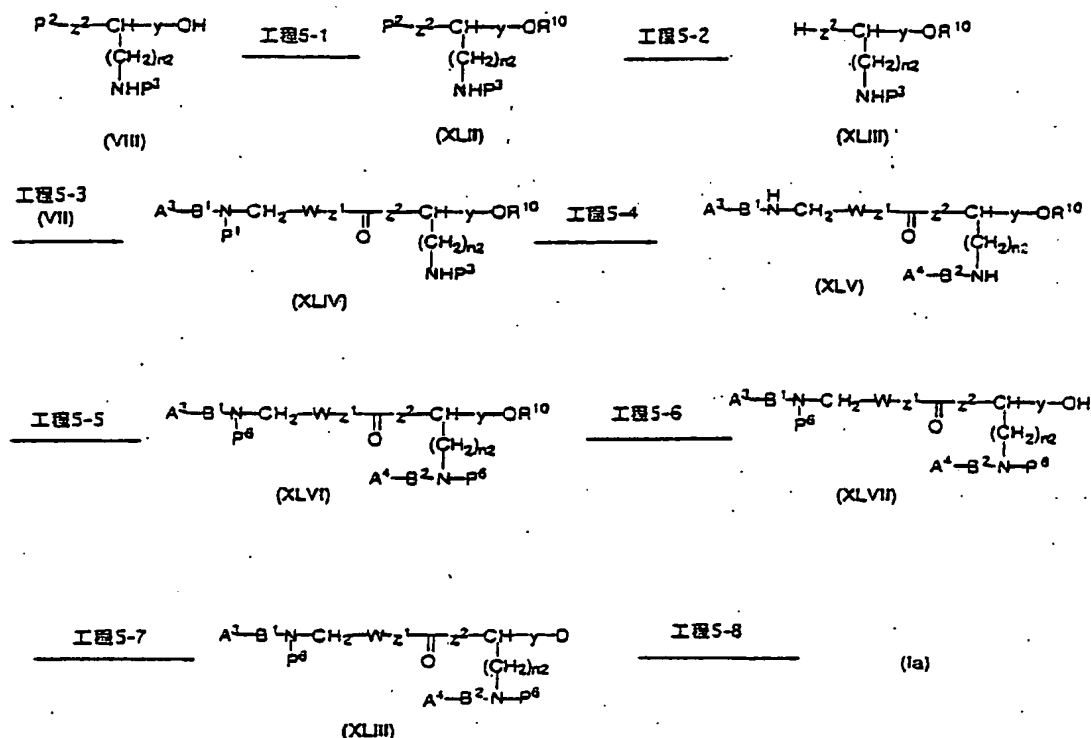
工程 4-7

化合物(XL)における $COOR^{10}$ を CHO に変換することにより目的の化合物(XLI)を得ることができる。例えば、化合物(XL)を THF 等の有機溶媒中でリチウムアルミニウムハイドライドなどの還元剤を用いて中間体であるアルコール体を合成し、その後にジメチルスルホキシド-オキザリルクロライドやピリジニウムジクロクロメート等を用いて酸化することにより目的の化合物(XLI)を得ることができる。

工程 4-8

化合物(XLI)をメタノール、エタノール、アセトニトリル等の有機溶媒中で $A^4-B^2-NH_2$ (A^4 、 B^2 は前述の通りである。)と水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤を加え、必要に応じて溶液の pH を調整した後に $-20^{\circ}C$ から $60^{\circ}C$ で反応させることにより目的の化合物(XXI)を得ることができる。この化合物(XXI)は製造法例 2 の工程 2-9 及び工程 2-10 に記載した方法により化合物(Ib)に導くことができる。

製造法例 5



工程 5-1

容易に入手することのできる既知の化合物(VIII)(各置換基は前述の通り)を任意のアルコール溶媒 R^9-OH (R^9 はメチル基、エチル基、ベンジル基等) に溶解し、WSCI 塩酸塩、BOP、EEDQ 等の縮合剤を必要に応じて HOBt、DMAP 等の触媒と共に加え、 $20^\circ C$ から $80^\circ C$ で反応させることにより、目的の化合物(XLII)を得ることができる。

工程 5-2

化合物(XLII)の P^2 を選択的に除去し、目的の化合物(XLIII)を得ることができる。

例えば P^2 が Fmoc の場合は化合物(XLII)を DMF 等の有機溶媒に溶解し、ジエチルアミン、モルホリンなどの有機塩基とともに室温から $100^\circ C$ で反応させることにより目的の化合物(XLIII)を得ることができる。

工程 5-3

化合物(XLIII)を DMF 等の有機溶媒に溶解し、前述の化合物(VII)を加えて WSCI 塩酸塩、BOP、EEDQ 等の縮合剤を必要に応じて HOBt、DMAP 等の触媒と共に加

え-20℃から 80℃で反応させることにより、目的の化合物(XLIV)を得ることができる。

工程 5-4

化合物(XLIV)の保護基である P^1, P^3 を除去した後に(例えば P^1, P^3 が Boc の場合には化合物(XLIV)をメタノール、ジオキサンなどの溶媒に溶解し、塩酸などの鉱酸やトリフルオロ酢酸のような有機強酸を添加することにより除去できる)、メタノール、エタノール、アセトニトリル等の有機溶媒中で A^4CHO または $A^4=O$ (A^4 は前述の通りであり、 $A^4=O$ は A^4 中に於ける任意の位置の炭素がケトンである化合物、例えば 2-アセチルピリジン、テトラヒドロキノリン-8-オン等を表す。)と水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤を加え、必要に応じて溶液の pH を調整した後に-20℃から 60℃で反応させることにより目的の化合物(XLV)を得ることができる。

工程 5-5

化合物(XLV)を THF や DMF の様な有機溶媒に溶解し P^6-L^1, P^6_2O (P^1 はブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどで表される保護基)で表されるような保護化剤をトリエチルアミン、水酸化ナトリウム水溶液の様な塩基とともに加えて-10℃から 100℃で反応させることにより、目的の化合物(XLVI)を得ることができる。

工程 5-6

化合物(XLVI)を DMF、THF、メタノール、エタノール等から選択される 1 から 2 種の有機溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基性水溶液を加え、0℃から 100℃で反応させることにより、目的の化合物(XLVII)を得ることができる。

工程 5-7

化合物(XLVII)を DMF 等の有機溶媒に溶解し、H-D(D は前述の通り)で表される化合物を加え、WSCl 塩酸塩, BOP, EEDQ 等の縮合剤を必要に応じて HOBT, DMAP 等の触媒と共に加え-20℃から 80℃で反応させることにより、目的の化合物(XLVIII)を得ることができる。

工程 5-8

化合物(XLVIII)の保護基である P^6 を除去することにより、目的の化合物(Ia)を得ることができる。例えば P^6 が Boc の場合には化合物(XLVIII)をメタノール、ジオキサンなどの溶媒に溶解し、塩酸などの鉱酸やトリフルオロ酢酸のような有機強酸を添加することにより化合物(Ia)を得ることができる。

本発明の含窒素化合物としては次の化合物を例示することができる。

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 1]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((ピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 2]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 3]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 4]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 5]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 6]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((キノリン-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 7]

(2S)-2-((4-(N-2-ピコリルアミノメチル)フェニルアセチル)アミノ)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ 吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 8]

(2S)-2-(4-(2-(N-2-ピコリルアミノ)エチル)ベンゾイルアミノ)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ 吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 9]

(S)-2-(4-(2-(N-2-ピコリルアミノ)エチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 10]

(S)-2-(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)フラン-2-イルカルボニル)アミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド
[化合物 No. 11]

(2S)-2-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)アミノ-5-((5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 12]

(2S)-2-(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピラジン-2-カルボニルアミノ)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド
[化合物 No. 13]

(2S)-2-(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)チオフェン-2-カルボニルアミノ)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド
[化合物 No. 14]

(2S)-2-(5-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)チオフェン-2-カルボニルアミノ)-5-ピコリルアミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 15]

(2S)-2-(5-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)チオフェン-2-カルボニルアミノ)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 16]

(S)-2-(4-(8-キノリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 17]

(2S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-(3-インドリル)エチルアミド [化合物 No. 18]

(2S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 2-(3-インドリル)エチルアミド [化合物 No. 19]

(S)-2-(4-((イミダゾール-4-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 20]

(S)-2-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 21]

(S)-2-(4-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 22]

(S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 23]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノ)ブチルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 24]

(2S)-2-(trans-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノメチル)シクロヘキシルカルボニル)アミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 25]

(2S)-2-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノメチル)ナフトイル)アミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 26]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 27]

(S)-2-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 28]

(S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 29]

(S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 30]

(S)-2-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド
[化合物 No. 31]

(S)-2-(4-((ピラゾール-3-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 32]

(S)-2-(4-((1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)メチルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 33]

(S)-2-(4-((1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 34]

(S)-2-(4-((チアゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド
[化合物 No. 35]

(S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 36]

(S)-2-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 37]

(2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 38]

(2S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 39]

(S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 40]

(2S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 41]

(S)-2-((4-グアニジノメチル)ベンゾイル)-5-(N-2-ピコリルアミノ)-吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 42]

N^α-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 43]

N^α-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 44]

N^α-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 45]

N^α-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 46]

N^α-(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)チオフェン-2-イルカルボニル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 47]

N^α-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン 2-(3-インドリル)エチルアミド [化合物 No. 48]

N^α-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 49]

N^α-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン (1'R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 50]

N^α-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン 4-ヘキサデシルアミノベンジルアミド [化合物 No. 51]

N^α-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノメチル)ベンゾイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 52]

N^α-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルベンゾイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 53]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(キノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 54]

(2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-((8R)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 55]

(S)-2-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 56]

(S)-2-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 57]

(S)-2-(4-(1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 (1'R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 58]

(S)-2-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 (1'R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 59]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 60]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノ)メチルベンゾイルアミノ)-4-(N-2-ピコリルアミノ)酪酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 61]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノ)メチルベンゾイルアミノ)-3-(N-2-ピコリルアミノ)プロピオン酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 62]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)カプリン酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 63]

(2S)-2-(4-((5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 64]

(2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 65]

(S)-2-(4-(3-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(3-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 66]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 3-(n-ブトキシ)プロピルアミド [化合物 No. 67]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 テトラヒドロフルフリルアミド [化合物 No. 68]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 フェニルヒドラジド [化合物 No. 69]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-(3-インドリル)エチルアミド [化合物 No. 70]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 (1-ベンジルピペラジン-4-イル)アミド [化合物 No. 71]

(2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 (1'S)-1'-(2-ナフチル)アミノカルボニルフエネチルアミド [化合物 No. 72]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 4-ヘキサデシルアミノベンジルアミド [化合物 No. 73]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 4-(N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ジカルボニル-フタラジン-6-イル)-N-エチルアミノ)ブチルアミド [化合物 No. 74]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 2, 4, 6-トリクロロフェニルヒドラジド [化合物 No. 75]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-ピコリルアミド [化合物 No. 76]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルアミド [化合物 No. 77]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 3-(モルホリン-1-イル)プロピルアミド [化合物 No. 78]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-(N,N-メチルアミノ)エチルアミド [化合物 No. 79]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 4-(2, 4-ジ-*t*-アミルフェノキシ)ブチルアミド [化合物 No. 80]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 3-アミノプロピルアミド [化合物 No. 81]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 5-インダゾールアミド [化合物 No. 82]

(2S)-2-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)アミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 83]

(2S)-2-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)アミノ-5-((1-メチルイミダゾール-2-イル)メチルアミノ)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 84]

(2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)アミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 85]

N^o-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 86]

(2S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ-5-((1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 87]

(2S)-2-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)アミノ-5-(N-メチルピロール-2-イル)メチルアミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 88]

N^o-(4-(N-(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチルアミノメチル)-1-ナフタレンカルボニル)-L-アルギニン 2-(1-ナフチル)イソプロピルアミド [化合物 No. 89]

N^α-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 90]

(2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 91]

(2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)アミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 2-(3-インドリル)エチルアミド [化合物 No. 92]

N^α-4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-N^ε-ニトロアルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 93]

(2R)-2-(4-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 94]

N^α-4-(N-2-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 95]

(2S)-2-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフタレンメチレンアミド [化合物 No. 96]

N^α-(4-(N-(1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-カルボニル)-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 97]

N^α-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-カルボニル)-L-アルギニン (1'S)-N-メチル-N-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 98]

N^α-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 99]

N^α-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフタレン-1-カルボニル)-L-アルギニン-D-3-(1-ナフチル)アラニン メチルエステル [化合物 No. 100]

N^α-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフタレン-1-カルボニル)-L-アルギニン-

D-3-(1-ナフチル)アラニン [化合物 No. 101]

(2S)-2-(8-2-ピコリルアミノメチルキノリン-5-カルボニル)アミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 102]

N^α-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-カルボニル) L-アルギニン N-メチル-1-ナフチルメチルアミド [化合物 No. 103]

(2S)-2-(4-(2-ピリジル)アミノメチルナフタレン-1-カルボニル)アミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフチルメチルアミド [化合物 No. 104]

(2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフタレン-1-カルボニル)アミノ-5-((8S)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフチルメチルアミド [化合物 No. 105]

(2S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 106]

(2S)-2-(4-((N-1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 107]

(2S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-5-(イミダゾール-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 108]

(2S)-2-(4-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-5-(ピリジン-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 109]

(S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 110]

(S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(ピリミジン-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 111]

(S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(3,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 112]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 113]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(ピリミジン-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 114]

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(3,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 115]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 116]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 n-ドデシルアミド [化合物 No. 117]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 3,5-ジトリフルオロメチルベンジルアミド [化合物 No. 118]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 (+)-デヒドロアビエチルアミド [化合物 No. 119]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2,3-ジクロロベンジルアミド [化合物 No. 120]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-オクチルアミド [化合物 No. 121]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 3-(3-インドリル)-2-プロピルアミド [化合物 No. 122]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2,2-ジフェニルエチルアミド [化合物 No. 123]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 4-t-ブチルシクロヘキシルアミド [化合物 No. 124]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2,4-ジクロロベンジルアミド [化合物 No. 125]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 ベンズヒドリルアミド [化合物 No. 126]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 3-クロロベンジルアミド [化合物 No. 127]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-(4-メトキシフェニル)エチルアミド [化合物 No. 128]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 (4-(4-メチルフェニル)オキシ)フェニルアミド [化合物 No. 129]

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)アミド [化合物 No. 130]

本発明は前記化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする抗ウィルス剤に関する。

本発明における抗ウィルス剤またはその塩は、ウィルス性疾患、例えばエイズなどの治療あるいは予防に用いられる。

本発明の抗ウィルス剤またはその塩は、これを ICR 系マウスに 1 日 2 回、4 日間連続腹腔内投与 (50mg/kg) し、5 日後の死亡例をみたところ全くなく、このことからみて、急性毒性はないものと判断される。

また、投与量は一日体重 1 kg 当たり、0.1 から 500mg、好ましくは 1 から 100mg を 1 回または数回に分けて投与することができる。投与形態は経口投与が望ましいが、これに限るものではない。非経口的に、例えば注射や経皮、腸内投与等適宜選択することができる。また、前記投与量は患者の症状によって適宜変更することができる。

経口投与する場合の剤型は、本発明の抗ウィルス剤あるいはその塩に薬学的に許容される添加剤 1 種またはそれ以上を加えて、例えば、散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤、または経口用液剤等にすることができる。添加剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖、デキストリン、デ

ンブレン類、メチルセルロース、脂肪酸グリセリド類、水、プロピレングリコール、マクロゴール類、アルコール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース類、ポピドン、ポリビニルアルコール、ステアリン酸カルシウム等を挙げることができる。さらに、必要に応じて、着色剤、安定化剤、防腐剤、pH 調節剤、等張化剤、溶解補助剤及び／または無痛化剤等を添加することができる。顆粒剤、錠剤またはカプセル剤はコーティング基剤、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等によってコーティングすることもできる。そして、単独投与量中に本発明の抗ウィルス剤を 0.1 から 500mg、好ましくは 1 から 100mg 含有させることが望ましい。

次に実施例を示して本発明の抗ウィルス剤の製法について具体的に説明する。

実施例 1: (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 1] の製造

実施例 1-1: メチル 4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)安息香酸(化合物 VI-1)の合成

市販の 2-ピコリルアミン 1.08g を DMF22.5ml に溶解し、トリエチルアミン 1.55ml を加え 0° C に冷却した。この溶液中にジ-*t*-ブチルジカルボネート 2.52ml を DMF7.5ml に溶解した溶液を 10 分間で滴下した。室温に昇温し、2 時間攪拌した後に溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30g、クロロホルム)で精製し、淡黄色液体 1.71g を得た。

このうち 1.199g を THF6ml に溶解し、水素化ナトリウム(60%パラフィン混合物)46.1mg を懸濁させた。室温で 15 分間攪拌した後に市販のメチル 4-ブロモメチルベンゾエート 241mg を加え室温でさらに 2 日間攪拌した。反応終了後、1 mol/l 塩酸水溶液で pH を 5~7 とし、濃縮した。クロロホルム 40ml を加え水にて洗浄の後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6g、クロロホルム/酢酸エチル=10/1)によって精製し、標記の化合物 2.21g を淡黄色液体として得た。

MS (Fab, pos.) : $m/z=357 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) $\delta=1.45$ (9H, s), 3.91 (3H, s), 4.47 (1H, brs), 4.52 (1H, brs), 4.60 (2H, s), 7.17 (1H, dd, $J=7.6, 4.1\text{Hz}$), 7.2-7.4 (3H, m), 7.65 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$).

実施例 1-2 : 4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)安息香酸(化合物 VII-1)の合成

実施例 1-1 で得られた化合物 200.6mg にメタノール 2ml, THF 2ml, 1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 2ml を加え、室温で 1 日攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水 5ml を加えた。ここに 1 mol/l 塩酸水溶液を滴下し、 $\text{pH}=3$ とした。析出した結晶を濾取、乾燥することによって標記の化合物 123.2mg を無色結晶として得た。

MS (Fab, pos.) : $m/z=343 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=1.35$ and 1.54 (9H, brs), 4.41 (1H, brs), 4.51 (2H, s), 4.58 (1H, brs), 7.2-7.4 (4H, m), 7.77 (1H, td, $J=7.6, 1.8\text{Hz}$), 8.52 (1H, dd, $J=4.9, 1.7\text{Hz}$), 12.9 (1H, s).

実施例 1-3 : N^α -4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル- N^δ -Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XI-1)の合成

市販の N^α -Fmoc- N^δ -Cbz-L-オルニチン 3.00g を DMF 60ml に溶解し、HOBt 1.24g, WSCI 塩酸塩 1.77g、1-ナフタレンメチルアミン 1.48ml を順次加え室温で 13 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液を加え抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を留去し、粗体 4.44g を淡黄白色固体として得た。これを DMF 150ml に溶解し、ジエチルアミン 10ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥し、粗体 4.21g を淡黄白色固体として得た。これを DMF 140ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 1.77g、実施例 1-2 で得られた化合物 2.10g を加え、室温で 21.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (500g, クロロホルム/メタノール=40/1-15/1) によって精製し、標記の化合物 4.25g を淡橙色半固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=730 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ = 1.31 and 1.38 (9H, 2s), 1.44-1.54 (2H, m), 1.73-1.77 (2H, m), 2.89-3.03 (2H, m), 4.40 (1H, brs), 4.47-4.51 (3H, m), 4.56 (1H, brs), 4.75 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.98 (2H, s), 7.20-7.37 (9H, m), 7.45-7.47 (2H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 7.83-7.85 (1H, m), 7.86 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.94-7.95 (2H, m), 8.05-8.06 (1H, m), 8.46 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.50-8.52 (2H, m).

実施例 1-4 : N^o-4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XII-1)の合成

実施例 1-3 で得られた化合物 4.25g をメタノール 100ml に溶解し、10%Pd-C 4.25g を加え、常圧の水素雰囲気下で 4.5 時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(200g, クロロホルム/メタノール=12/1-4/1)にて精製し、標記の化合物 2.22g (64.0%) を白色結晶として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=596[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ = 1.31 and 1.38 (9H, 2s), 1.59-1.64 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 4.40 (1H, s), 4.49 (2H, brs), 4.52-4.57 (2H, m), 4.77 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.21-7.23 (1H, m), 7.26-7.36 (3H, m), 7.46-7.47 (2H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.84-7.86 (1H, m), 7.90 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.94-7.96 (1H, m), 8.05-8.07 (1H, m), 8.52 (1H, m), 8.56 (1H, m), 8.60 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$).

実施例 1-5 : (S)-2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XIII-1)の合成

実施例 1-4 で得られた化合物 60.0mg を無水メタノール 2.2ml に溶解し、2-イミダゾールカルボキシアリド 10.2mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 1.2ml を加えて 0℃に冷却した。次いで水素化ホウ素ナトリウム 7.6mg を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6g, クロロホルム/メタノール=20/1-9/1)にて精製し、標記の化合物 46.7mg を白色結晶として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z= 676[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.45 and 1.47 (9H, 2s), 1.92-2.22 (4H, m), 2.66-2.

74 (2H, m), 3.71-3.81 (2H, m), 4.46-4.55 (2H, m), 4.57 (2H, brs), 4.68 (1H, d, J=4.5Hz), 4.72-4.75 (1H, m), 4.82-4.86 (1H, m), 4.99-5.03 (1H, m), 6.88 (2H, s), 6.99 (2H, s), 7.18-7.26 (3H, m), 7.29-7.31 (1H, m), 7.40-7.53 (4H, m), 7.63-7.69 (3H, m), 7.80-7.81 (1H, m), 7.85-7.86 (1H, m), 7.86-7.88 (1H, m), 8.00-8.02 (1H, m), 8.12 (1H, brs), 8.52 (1H, brs).

実施例 1-6: (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 1] の合成

実施例 1-5 で得られた化合物 45.0mg をメタノール 0.9ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 0.9ml を加え、室温にて 4.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3.4g, クロロホルム/メタノール=1/1) にて精製した後、この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 1.5ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 35.3mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): m/z = 576 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.75-1.91 (4H, m), 3.07-3.17 (2H, m), 4.30 (4H, brs), 4.48 (2H, brs), 4.55-4.59 (1H, m), 4.59 (2H, d, J=4.9Hz), 7.44-7.47 (3H, m), 7.52-7.57 (3H, m), 7.66 (2H, d, J=8.6Hz), 7.72 (2H, brs), 7.83-7.96 (3H, m), 8.00 (2H, d, J=8.5Hz), 8.05-8.07 (1H, m), 8.65-8.73 (3H, m), 9.84 (2H, brs), 10.10 (1H, brs).

実施例 2: (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((ピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 2] の合成

実施例 2-1: (S)-2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-((ピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XIII-2) の製造

実施例 1-4 で得られた化合物 82.4mg を無水メタノール 1.6ml に溶解し、ピロール-2-カルボキシアルデヒド 14.5mg を加えて室温で 15 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 1.6ml を加えて 0℃ に冷却した。次いで水素化ホウ素ナトリウム 10.5mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮して得た

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=8/1)にて精製し、標記の化合物 55.6mg を白色結晶として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 675 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.44$ and 1.47 (9H, 2s), 1.57 – 2.00 (4H, m), 2.70 – 2.78 (2H, m), 3.66 – 3.81 (2H, m), 4.45 – 4.49 (2H, m), 4.57 (2H, brs), 4.74 – 4.75 (1H, m), 4.83 – 4.87 (1H, m), 4.99 – 5.02 (1H, m), 4.99 – 5.02 (1H, m), 6.00 (1H, brs), 6.05 – 6.07 (1H, m), 6.67 (1H, brs), 7.17 – 7.24 (3H, m), 7.28 – 7.36 (3H, m), 7.41 – 7.54 (5H, m), 7.64 – 7.68 (3H, m), 7.80 – 8.82 (1H, m), 7.87 – 7.88 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.01 – 8.03 (1H, m), 8.52 – 8.53 (1H, m).

実施例 2-2 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((ピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 2] の合成

実施例 2-1 で得られた化合物 55.6mg をメタノール 1.1ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 1.1ml を加え、室温にて 3.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(8g, クロロホルム/メタノール=1/1)にて精製した後、この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 1.1ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 49.8mg を淡橙色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 575 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 1.70$ – 1.91 (4H, m), 2.83 – 2.86 (2H, m), 4.04 – 4.06 (2H, m), 4.29 (4H, m), 4.52 – 4.56 (1H, m), 4.75 – 4.77 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 6.01 – 6.02 (1H, m), 6.17 – 6.18 (1H, m), 6.81 – 6.83 (1H, m), 7.44 – 7.49 (3H, m), 7.52 – 5.58 (3H, m), 7.66 – 7.68 (2H, m), 7.84 – 8.07 (6H, m), 8.65 – 8.73 (3H, m), 9.20 (1H, brs), 9.91 (1H, brs), 11.08 (1H, s).

実施例 3 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 3] の製造

実施例 3-1 : (S)-2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド化

化合物(XIII-3)の合成

実施例 1-4 で合成した化合物 100mg を無水メタノール 2ml に溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 20.3mg を加えて室温で5時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 2ml を加えて 0℃に冷却した。次いで水素化ホウ素ナトリウム 12.7mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=12/1)にて精製し、標記の化合物 77.4mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 690 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.31$ and 1.38 (9H, 2s), 1.43 – 1.52 (2H, m), 1.74 – 1.81 (2H, m), 3.38 (3H, s), 4.40 (1H, m), 4.45 – 4.56 (6H, m), 4.74 – 4.47 (2H, m), 5.23 (1H, m), 6.71 – 6.75 (2H, m), 7.01 – 7.07 (2H, m), 7.22 – 7.46 (4H, m), 7.51 – 7.55 (2H, m), 7.76 – 8.00 (1H, m), 7.83 – 7.88 (3H, m), 7.93 – 7.95 (1H, m), 8.05 – 8.07 (1H, m), 8.50 – 8.56 (3H, m).

実施例 3-2 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 3]の合成

実施例 3-1 で得られた化合物 75.9mg をメタノール 1.5ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 1.5ml を加え、室温にて 9 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=1/1)にて精製した後、この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 1.5ml に溶解した後、水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 19.6mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 590 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.77$ – 1.91 (4H, m), 3.09 – 3.17 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.29 (4H, br), 4.52 – 4.59 (3H, m), 4.76 – 4.77 (2H, m), 7.44 – 7.48 (3H, m), 7.52 – 7.57 (3H, m), 7.65 – 7.67 (2H, m), 7.71 – 7.74 (2H, m), 7.83 – 8.08 (6H, m), 8.65 – 8.66 (1H, m), 8.70 – 8.75 (2H, m), 9.88 (1H, br), 10.09 (1H, br).

実施例 4 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 4]の製造

実施例 4-1 : 2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-((イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XIII-4)の合成

実施例 1-4 で合成した化合物 100mg を無水メタノール 2ml に溶解し、4(5)-イミダゾールカルボキシアルデヒド 17.7mg を加えて室温で 5 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 2ml を加えて 0℃に冷却した。次いで水素化ホウ素ナトリウム 12.7mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=3/1)にて精製し、標記の化合物 86.6mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 676 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.31 and 1.38 (9H, 2s), 1.51-1.55 (2H, m), 1.77-1.81 (2H, m), 2.64-2.65 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.65 (2H, br), 4.40-4.56 (5H, m), 4.75-4.76 (2H, m), 7.20-7.35 (4H, m), 7.44-7.55 (5H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 7.83-7.88 (3H, m), 7.91-7.95 (1H, m), 8.05-8.07 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=4.1Hz), 8.56 (2H, br).

実施例 4-2 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 4]の合成

実施例 4-1 で得られた化合物 84.6mg をメタノール 1.7ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 1.7ml を加え、室温にて 9 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(7g, クロロホルム/メタノール=1/1)にて精製した後、この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 1.7ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 52.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 576 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.74-1.91 (5H, m), 2.95 (2H, br), 4.25-4.30 (6H, m), 4.54-4.19 (3H, m), 4.76-4.77 (2H, d, J=5.6Hz), 7.45-7.48 (3H, m), 7.49-7.

6.0 (4H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 7.82-8.08 (7H, m), 8.65-8.76 (3H, m), 9.14 (1H, m), 9.82-9.92 (2H, m).

実施例 5 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 5] の製造

実施例 5-1 : (S)-2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド化合物 (XIII-5) の合成

実施例 1-4 で合成した化合物 100mg を無水メタノール 2ml に溶解し、1-メチル-2-ピロールカルボキシアルデヒド 20.4 μ l を加えて室温で 13.5 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 2ml を加えて 0°C に冷却した。次いで水素化ホウ素ナトリウム 12.7mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, クロロホルム/メタノール = 8/1) にて精製し、標記の化合物 38.3mg (33.1%) を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 576 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.31 and 1.38 (9H, 2s), 1.49-1.55 (2H, m), 1.73-1.91 (2H, m), 3.54 (3H, s), 3.64 (2H, br), 4.36-4.56 (4H, m), 4.71-4.80 (2H, m), 5.86-5.89 (2H, m), 6.62 (1H, br), 7.29-7.35 (4H, m), 7.44-7.55 (4H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 7.83-7.88 (4H, m), 7.94-7.96 (1H, m), 8.06-8.07 (1H, m), 8.50-8.54 (3H, m).

実施例 5-2 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 5] の合成

実施例 5-1 で得られた化合物 36.3mg をメタノール 1ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 1ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, クロロホルム/メタノール = 3/1) にて精製した後、この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 1ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 41.1mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=589[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.73-1.88$ (4H, m), 2.91 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.07-4.09 (2H, m), 4.29 (4H, br), 4.53-4.57 (1H, m), 4.76 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.97-5.99 (1H, m), 6.23-6.24 (1H, m), 6.78 (1H, m), 7.44-7.45 (3H, m), 7.46-7.59 (5H, m), 7.67 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.84-8.08 (6H, m), 8.65-8.75 (3H, m), 9.08 (1H, m), 9.93 (1H, br).

実施例 6 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 6] の合成

実施例 6-1 : 2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-((1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XIII-6) の合成

実施例 1-4 で合成した化合物 50.3mg を無水メタノール 1ml に溶解し, 1-メチル-2-ホルミルベンズイミダゾール 16.1mg を加えて室温で 1.5 時間攪拌した. 溶媒を留去した後, 無水メタノール 1ml 及び酢酸 1 滴を加えて 0°C に冷却した. 次いで水素化ホウ素ナトリウム 14.2mg を加え, 室温にて 0.5 時間攪拌した. 反応液を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2.5g, クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製し, 標記の化合物 31.3mg を白色固体として得た.

MS (FAB, Pos.) : $m/z=740[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.43\text{and}1.44$ (9H, 2s), 1.52-1.63 (1H, m), 1.65-1.78 (1H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 2.68-2.83 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.75 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.41and4.44 (2H, 2s), 4.52and4.55 (2H, 2s), 4.69-4.75 (1H, m), 4.85 (1H, dd, $J=14.6, 5.1\text{Hz}$), 4.98 (1H, dd, $J=14.6, 5.6\text{Hz}$), 7.10-7.35 (7H), 7.36 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.43-7.51 (2H, m), 7.52-7.60 (1H, m), 7.69-7.78 (7H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 7.99-8.01 (1H, m), 8.53 (1H, ddd, $J=4.9, 2.0, 1.0\text{Hz}$).

実施例 6-2 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 6] の合成

実施例 6-1 で得られた化合物 28.7mg をメタノール 0.3ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 0.5ml を加え、室温にて 2.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をクロロホルム/メタノールから再沈殿し、標記の化合物の塩酸塩 19.0mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=640[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.79-1.96$ (4H, m), $3.12-3.22$ (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.32 (4H, brs), $4.53-4.62$ (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.77 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), $7.41-7.62$ (8H, m), 7.68 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), $7.80-7.89$ (2H, m), $7.94-7.97$ (2H, m), 8.00 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), $8.75-8.78$ (1H, m), 10.10 (4H, brs).

実施例 7 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((キノリン-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 7] の合成

実施例 7-1 : 2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-((キノリン-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XIII-7) の合成

実施例 1-4 で合成した化合物 50.3mg を無水メタノール 1ml に溶解し、2-キノリンアルデヒド 15.8mg を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 1ml 及び酢酸 1 滴を加えて 0℃ に冷却した。次いで水素化ホウ素ナトリウム 14.2mg を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。反応液を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2.5g, クロロホルム/メタノール = 15/1) にて精製し、標記の化合物 12.9mg を淡黄色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=737[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.42$ (9H, s), $1.61-1.73$ (1H, m), $1.73-1.83$ (1H, m), $1.79-1.89$ (1H, m), $2.16-2.22$ (1H, m), $2.68-2.77$ (1H, m), $2.78-2.84$ (1H, m), 3.74 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.37 and 4.38 (2H, 2s), 4.46 and 4.50 (2H, 2s), $4.77-4.81$ (1H, m), 4.88 (1H, dd, $J=14.5, 5.2\text{Hz}$), 4.94 (1H, dd, $J=14.5, 5.4\text{Hz}$), $7.00-7.20$ (4H, m), $7.21-7.28$ (?H, m), 7.30 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), $7.43-7.49$ (3H, m), $7.57-7.66$

(4H, m), 7.69 (1H, d, J=8.3Hz), 7.73 (1H, d, J=7.8Hz), 7.77-7.82 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=8.3Hz), 7.97 (1H, d, J=8.1Hz), 8.00-8.02 (1H, m), 8.38-8.44 (1H, m), 8.53 (1H, ddd, J=4.9, 2.0, 1.0Hz).

実施例 7-2 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((キノリン-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 7] の合成

実施例 7-1 で得られた化合物 10.6mg をメタノール 0.2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 0.2ml を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をメタノールと共沸し過剰の塩酸を除去して、標記の化合物の塩酸塩 10.7mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=637 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ=1.79-1.97 (4H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 4.31 (4H, brs), 4.49-4.56 (2H, m), 4.57-4.65 (1H, m), 4.77 (1H, d, J=5.6Hz), 7.42-7.58 (5H, m), 7.64-7.75 (5H, m), 7.82-7.89 (2H, m), 7.93-7.98 (2H, m), 8.01 (2H, d, J=8.1Hz), 8.03-8.10 (3H, m), 8.48 (1H, d, J=8.5Hz), 8.68 (1H, d, J=4.9Hz), 8.74-8.76 (2H, m), 9.54 (2H, brs), 10.05 (2H, brs).

実施例 8 : (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)フェニルアセチル)アミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ 吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 8] の製造

実施例 8-1: メチル 4-ブロモメチルフェニル酢酸 (化合物 IV-1) の合成

市販の 4-ブロモメチルフェニル酢酸 505.0mg をメタノール 5ml およびテトラヒドロフラン 5ml に溶解した。この溶液中に 2mol/l トリメチルシリルジアゾメタン-ヘキサン溶液 1.31ml を滴下した。滴下終了後 1 時間攪拌し、酢酸を溶液の淡黄色が消失するまで滴下した。溶媒を留去し、クロロホルムに溶解した後 1 mol/l 塩酸、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g, ヘキサン/酢酸エチル=5/1) によって生成し、標記の化合物 447.7mg を無色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=243, 245 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=3.63$ (2H, s), 3.70 (3H, s), 4.49 (2H, s), $7.25-7.28$ (2H, m), $7.34-7.38$ (2H, m).

実施例 8-2: メチル 4-(N-2-ピコリルアミノメチル)フェニル酢酸(化合物 V-1)の合成

市販の 2-ピコリルアミン 92.9mg を DMF 2ml に溶解し、炭酸カリウム 56.5mg を加えた。この溶液中に実施例 8-1 で得られた化合物 100.8mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し残渣をクロロホルムに溶解した。これを蒸留水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5.5g, クロロホルム/メタノール=15/1)で精製し、標記の化合物 73.2mg を無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=271 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.85$ (2H, brs), 3.62 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.83 (2H, s), 3.92 (2H, s), $7.15-7.18$ (1H, m), $7.23-7.27$ (3H, m), $7.30-7.36$ (3H, m), 7.64 (1H, td, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 8.56 (1H, ddd, $J=5.1, 1.7, 1.0\text{Hz}$).

実施例 8-3: メチル 4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)フェニル酢酸(化合物 VI-2)の合成

実施例 8-2 で得られた化合物 66.5mg を DMF 1.3ml に溶解し、トリエチルアミン $41.5\mu\text{l}$ 及びジ-*t*-ブチルジカルボネート $84.8\mu\text{l}$ を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5g, クロロホルム)によって精製し、標記の化合物 86.2mg を無色液体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=371 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.42\text{and}1.49$ (9H, 2s), 3.61 (2H, s), 3.70 (3H, s), $4.38, 4.47, 4.48\text{and}4.57$ (4H, 4s), $7.16-7.39$ (6H, m), 7.65 (1H, td, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$).

実施例 8-4: 4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)フェニル酢酸 (化合物 VII-2)の合成

実施例 8-3 で得られた化合物 83.2mg を THF 0.8ml 及びメタノール 0.8ml に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.8ml を加えて室温で 35 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、蒸留水に溶解した。ここに 1 mol/l 塩酸水溶液を加え、pH を 3~4 とした。沈降した油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、真空乾燥することにより標記の化合物 78.7mg を無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=357[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.42$ and 1.49 (9H, 2s), 3.63 (2H, s), 4.45 , 4.53 and 4.55 (4H, 4s), 7.14 – 7.28 (6H, m), 7.71 (1H, td, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$).

実施例 8-5 : N^α -Fmoc- N^δ -Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 IX-1) の合成

市販の N^α -Fmoc- N^δ -Cbz-L-オルニチン 501.8mg を DMF 10ml に溶解し、HOBt 177.8mg, WSCI 塩酸塩 311.4mg、1-ナフタレンメチルアミン 0.165ml を加え室温で 12 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液を加え抽出した後、有機層を 1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を留去し、標記の化合物 620mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=628[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.35$ – 1.57 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.68 – 1.95 (2H, m), 2.96 – 3.07 (2H, m), 4.17 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.48 (1H, td, $J=8.3, 5.1\text{Hz}$), 4.75 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.98 (2H, s), 7.23 – 7.39 (8H, m), 7.40 – 7.51 (3H, m), 7.51 – 7.59 (2H, m), 7.80 – 7.92 (3H, m), 7.92 – 7.98 (1H, m), 8.01 – 8.06 (1H, m), 8.43 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.51 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$).

実施例 8-6 : N^δ -Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 X-1) の合成

実施例 8-5 で得られた化合物 122.8mg を DMF 2.6ml に溶解し、ジエチルアミン 0.26ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後に真空乾燥し、標記の化合物 133.5mg を得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=406[M+1]^+$

実施例 8-7 : N^α -4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)フェニルアセチル- N^δ -C

bz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XI-2)の合成

実施例 8-6 で得られた化合物 133.5mg を DMF 1.36ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 54.6mg、HOBt 28.2mg、実施例 8-4 で得られた化合物 68.0mg を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3.5g, クロロホルム/メタノール=25/1)によって精製し、標記の化合物 112.3mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=744[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.2-1.5$ (2H, m), 1.30 and 1.40 (9H, 2s), 1.50-1.57 (1H, m), 1.63-1.70 (1H, m), 2.94-2.98 (2H, m), 3.47 (2H, s), 4.28-4.32 (1H, m), 4.35, 4.38, 4.42 and 4.46 (4H, 4s), 4.71 (1H, dd, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 4.76 (1H, dd, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 4.99 (2H, s), 7.13-7.21 (5H, m), 7.25-7.39 (7H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.77 (1H, td, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 7.82-7.86 (1H, m), 7.91-7.96 (1H, m), 8.01-8.04 (1H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.49-8.55 (2H, m).

実施例 8-8 : (2S)-2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)フェニルアセチル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XIII-8)の合成

実施例 8-7 で得られた化合物 34.9mg をジオキサン/水(=8/2)溶液 1.75ml に溶解し、10%パラジウム-カーボン 37.9mg を加え、室温中水素雰囲気下で 2.5 時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過によって除去し、減圧下で溶媒を留去した。これをメタノール 0.6ml に溶解し、Journal of Medicinal Chemistry, vol. 20, No. 10, pp1351-1354(1977)に記載される方法で合成した 5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 13.6mg 及び、水素化シアノホウ素ナトリウム 6.6mg を加え、酢酸で pH を 4 から 5 に調整した。室温で 2 日間攪拌し、反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3g, クロロホルム/メタノール=10/1)によって精製し、標記の化合物 21.4mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=741[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ = 1.30 and 1.40 (9H, 2s), 1.48–1.80 (6H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.70–3.00 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.0–4.2 (1H, br), 4.30–4.52 (5H, m), 4.69–4.80 (2H, m), 7.14–7.24 (5H, m), 7.27–7.30 (2H, m), 7.41–7.45 (2H, m), 7.51–7.55 (2H, m), 7.58–7.63 (2H, m), 7.77 (1H, td, J =7.6, 1.7Hz), 7.83–7.86 (1H, m), 7.92–7.96 (1H, m), 8.02–8.05 (1H, m), 8.38 (1H, d, J =6.1Hz), 8.44 (1H, brs), 8.51 (1H, d, J =4.9Hz), 8.57 (1H, t, J =5.6Hz).

実施例 8-9: (2S)-2-((4-(N-2-ピコリルアミノメチル)フェニルアセチル)アミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ 吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 8] の合成

実施例 8-8 で得られた化合物 18.0mg をメタノール 0.2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサンを加えて、室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.0g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) によって精製した。これに塩酸水溶液を加えて濃縮し、水で共沸及び固体をエーテル洗浄し、標記の化合物の塩酸塩 14.4mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 641 $[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ = 1.55–1.82 (5H, m), 1.82–1.93 (1H, m), 1.97–2.02 (1H, m), 2.24–2.32 (1H, m), 2.78–2.83 (2H, m), 2.85–2.97 (1H, m), 3.01–3.13 (1H, m), 3.55 (H, d, J =14.7Hz), 3.58 (1H, d, J =14.7Hz), 4.20 (2H, s), 4.29 (2H, s), 4.29–4.40 (2H, m), 4.68–4.78 (2H, m), 7.32 (2H, d, J =8.1Hz), 7.37–7.40 (4H, m), 7.52–7.57 (3H, m), 7.68 (1H, d, J =7.8Hz), 7.84 (1H, d, J =7.6Hz), 7.90 (1H, td, J =7.6, 1.7Hz), 7.92 (1H, d, J =8.1Hz), 8.03–8.07 (1H, m), 8.47–8.53 (2H, m), 8.64–8.69 (2H, m), 9.12 (2H, brs), 9.72 (2H, brs).

実施例 9: (2S)-2-(4-(2-(N-2-ピコリルアミノ)エチル)ベンゾイル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ 吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 9] の製造

実施例 9-1: メチル 4-ブromoエチル安息香酸 (化合物 IV-2) の合成

市販の 4-ブロモエチル安息香酸 997.9mg をメタノール 30ml に溶解した。この溶液中に WSCI 塩酸塩 1.2527g, HOBt 598.5mg を加え 60℃で 24 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解した後 1 mol/l 塩酸、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって生成し、標記の化合物 829.5mg を無色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=243, 245 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3) : $\delta=3.0-3.5$ (2H, m), $3.5-3.9$ (2H, m), 3.91 (3H, s), $7.1-7.4$ (2H, m), $7.8-8.1$ (2H, m).

実施例 9-2 : メチル 4-(2-(2-ピコリルアミノ)エチル)安息香酸(化合物 V-2)の合成

市販の 2-ピコリルアミン 0.625ml をトルエン 15ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.715ml を加えた。この溶液中に実施例 9-1 で得られた化合物 499.7mg を加えて 80℃で 2 日間攪拌した。反応終了後、トルエンを加え、これを蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g, クロロホルム/メタノール=25/1) で精製し、標記の化合物 400.1mg を淡茶色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=271 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=2.88-2.97$ (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.93 (2H, s), 7.16 (1H, ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2\text{Hz}$), $7.24-7.30$ (3H, m), 7.63 (1H, td, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 8.54 (1H, ddd, $J=4.9, 1.7, 1.0\text{Hz}$).

実施例 9-3 : メチル 4-(2-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノ)エチル)安息香酸(化合物 VI-3)の合成

実施例 9-2 で得られた化合物 59.5mg を DMF 1.2ml に溶解し、トリエチルアミン $30.9\mu\text{l}$ 及びジ-*t*-ブチルジカルボネート $50.5\mu\text{l}$ を加えて室温で 100 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g, クロロホルム/酢酸エチル=1/1) によって精製し、標記の化合物 60.6mg を無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=371 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.40 and 1.46 (9H, 2s), 2.85 and 2.93 (2H, 2t, J = 7.4 Hz), 3.48 and 3.56 (2H, 2t, J = 7.4 Hz), 3.90 (3H, s), 4.43 and 4.54 (2H, 2s), 7.16–7.24 (2H, m), 7.26 (2H, brs), 7.64 (1H, td, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.94 (2H, d, 8.5 Hz), 8.53 (1H, ddd, J = 4.9, 1.7, 1.0 Hz).

実施例 9-4: 4-(2-(N-Boc-2-ピコリルアミノ)エチル)安息香酸(化合物 VII-3)の合成

実施例 9-3 で得られた化合物 446.1mg を THF 4.5ml 及びメタノール 4.5ml に溶解し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 4.5ml を加えて室温で 5 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、蒸留水に溶解した。ここに 1 mol/l 塩酸水溶液を加え、pH を 3~4 とした。沈降した油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、真空乾燥することにより標記の化合物 432.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 357 $[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.26 and 1.32 (9H, 2s), 2.82–2.90 (2H, m), 3.43–3.53 (2H, m), 4.39 and 4.44 (2H, 2s), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24–7.35 (3H, m), 7.76 (1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.51 (1H, brs), 12.85 (1H, brs).

実施例 9-5: N^{α} -4-(2-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノ)エチル)ベンゾイル- N^{δ} -Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XI-3)の合成

実施例 8-6 で得られた化合物 200mg を DMF 4ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 92.4mg、HOBt 48.3mg、実施例 9-4 で得られた化合物 114.9mg を加え、室温で 17 時間撹拌した。

反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g, クロロホルム/メタノール=30/1)によって精製し、標記の化合物 187.6mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 744 $[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.26 and 1.36 (9H, 2s), 1.39–1.60 (2H, m), 1.68–1.85 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 2.92–3.06 (2H, m), 3.38–3.53 (2H, m), 4.38 and 4.42 (2H,

2s), 4.47-4.52 (1H, m), 4.75 (2H, d, J=5.9Hz), 4.98 (2H, s), 7.19 (1H, d, J=8.1Hz), 7.23-7.38 (9H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.77 (1H, t, J=7.8Hz), 7.84 (2H, d, J=8.1Hz), 7.92-7.95 (1H, m), 8.03-8.06 (1H, m), 8.41 (1H, br), 8.51 (2H, brs).

実施例 9-6: N^α-4-(2-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノ)エチル)ベンゾイル-N^δ-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XII-2)の合成

実施例 9-5 で得られた化合物 76.0mg をジオキサン/水(=8/2)溶液 5ml に溶解し、10%パラジウム-カーボン 78.9mg を加え、室温中水素雰囲気下で 4.5 時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過によって除去し、減圧下で溶媒を留去し、標記の化合物 63.7mg を無色油状物として得た。

実施例 9-7: (2S)-2-(4-(2-(N-2-ピコリルアミノ)エチル)ベンゾイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 9] の合成

実施例 9-6 で得られた化合物 28.9mg をメタノール 0.6ml に溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 14.0mg 及び、水素化シアノホウ素ナトリウム 7.1mg を加え、酢酸で pH を 4 付近に調整した。室温で 2 時間攪拌し、反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3g, クロロホルム/メタノール=10/1)によって精製し、21.2mg を白色泡状物として得た。

この化合物 8.4mg をメタノール 0.2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 0.2ml を加えて、室温で 75 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製した。ここに塩酸水溶液を加えて濃縮し、水で共沸及び固体をエーテル洗浄し、標記の化合物の塩酸塩 5.6mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=641 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.62-1.94 (6H, m), 1.95-2.01 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.78-2.82 (2H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.05-3.18 (3H, m), 3.44 (2H, t, J=7.0Hz), 4.38 (2H, t, J=5.4Hz), 4.42 (1H, m), 4.51-4.61 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5.6Hz), 7.35-7.38 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 7.48-7.60 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=7.6Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 7.85-7.99 (4H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.41-8.44 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=8.1Hz), 8.62-8.73 (2H, m), 9.10 (2H, br), 9.53 (2H, br).

実施例 10 : (S)-2-(4-(2-(N-2-ピコリルアミノ)エチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 10] の製造

実施例 10-1 : (S)-2-(4-(N-Boc-2-ピコリルアミノエチル)ベンゾイル)アミノ-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XIII-9)の合成

実施例 9-6 で得られた化合物 25.0mg をメタノール 0.6ml に溶解し、2-ピリジンアルデヒド 4.6 μ l を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し真空乾燥した後に無水メタノール 0.6ml を加え、0℃に冷却し水素化ホウ素ナトリウム 9.2mg を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3g, クロロホルム/メタノール=10/1)によって精製し、15.4mg を白色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ =1.26 and 1.36 (9H, 2s), 1.40-1.60 (2H, m), 1.71-1.84 (2H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.89-2.91 (2H, m), 3.18-3.51 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.39 and 4.42 (2H, 2s), 4.48 (1H, dd, $J=14.2, 8.5\text{Hz}$), 4.73 (1H, dd, $J=15.4, 5.4\text{Hz}$), 4.76 (1H, dd, $J=15.4, 5.4\text{Hz}$), 7.18-7.32 (5H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.43-7.47 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.70 (1H, td, 7.5, 1.7Hz), 7.76 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.82-7.85 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.04-8.07 (1H, m), 8.45 (1H, ddd, $J=4.9, 1.7, 1.0$), 8.51 (3H, brs).

実施例 10-2 : (S)-2-(4-(2-(N-2-ピコリルアミノ)エチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 10] の合成

実施例 10-1 で得られた化合物 13.9mg をメタノール 0.28ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 0.28ml を加えて、室温で 75 分間 6 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製した。ここに塩酸水溶液を加えて濃縮し、水で共沸及び固体をエーテル洗浄し、標記の化合物の塩酸塩 13.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=601 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ = 1.68-1.92 (4H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 4.29 (2H, t, J =5.6Hz), 4.38 (2H, t, J =5.6Hz), 4.52-4.58 (1H, m), 4.76 (2H, J =5.6Hz), 7.37 (1H, d, J =8.3Hz), 7.43-7.49 (4H, m), 7.52-7.57 (3H, m), 7.59 (1H, d, J =8.1Hz), 7.83-7.86 (1H, m), 7.88-7.96 (5H, m), 8.05-8.08 (1H, m), 8.59-8.63 (1H, m), 8.65-8.70 (1H, m), 9.33 (2H, brs), 9.59 (2H, brs).

実施例 11 : (S)-2-(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)フラン-2-イルカルボニル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 11] の製造

実施例 11-1 : エチル 5-(N-2-ピコリルアミノメチルフラン)-2-カルボン酸(化合物 V-3)の合成

市販の 5-クロロメチル-2-フランカルボン酸エチルエステル 100.6mg を DMF 2.0ml に溶解し、炭酸カリウム 75.1mg、2-ピコリルアミン 0.167ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮しクロロホルムに溶解し、蒸留水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4.5g, クロロホルム/メタノール=25/1)によって精製し、標記の化合物 103.2mg を淡黄色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 261 [$M+1$] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (3H, t, J =7.1Hz), 3.91 (2H, s), 3.94 (2H, s), 4.35 (2H, q, J =7.1Hz), 6.36 (d, J =3.4Hz), 7.17 (1H, ddt, J =7.5, 4.9, 1.0Hz), 7.31 (1H, dt, J =7.5, 1.0Hz), 7.65 (1H, td, J =7.5, 1.7Hz), 8.47 (1H, ddd, J =4.9, 1.7, 1.0Hz).

実施例 11-2 : エチル 5-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチルフラン)-2-カルボン酸(化合物 VI-4)の合成

実施例 11-1 で得られた化合物 96.1mg を DMF 2.0ml に溶解し、トリエチルアミン 62.3 μ l 及びジ-*t*-ブチルジカルボネート 84.8 μ l を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル=1/1)によって精製し、標記の化合物 131.0mg を淡黄色油状物としてを得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 361 [$M+1$] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.36 (3H, t, J =7.1Hz), 1.41 and 1.51 (9H, 2s), 4.34 (2H, q, J =7.1Hz), 4.49, 4.58, 4.61 and 4.64 (4H, 4s), 6.21 and 6.35 (1H, 2brs), 7.07 (1H, brs), 7.17 (1H, dd, J =7.5, 4.9Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.64 (1H, td, J =7.5, 1.7Hz), 8.53 (1H, dd, J =4.9, 1.7Hz).

実施例 11-3 : 5-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチルフラン)-2-カルボン酸(化合物 VII-4)の合成

実施例 11-2 で得られた化合物 122.8mg をメタノール 1.2ml 及び THF 1.2ml に溶解し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 1.2ml を加えて、室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して蒸留水 1.2ml に溶解した後に 1 mol/l 塩酸水溶液で pH を 4 とした。これをクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、目的の化合物 113.3mg を淡黄色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 333 [$M+1$] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.27 and 1.42 (9H, 2s), 4.44, 4.47, 4.50 and 4.57 (4H, 4s), 6.37 and 6.45 (1H, 2brs), 7.09 (1H, brs), 7.18 (1H, m), 7.27 (1H, d, J =7.1Hz), 7.75 (1H, t, J =7.1Hz), 8.50 (1H, d, J =4.4Hz).

実施例 11-4 : N^{α} -(5-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)フラン-2-イルカルボニル)- N^{δ} -Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XI-4)の合成

実施例 8-6 で得られた化合物 152.6mg を DMF 3ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 73.3mg、HOBt 30.8mg、実施例 11-3 で得られた化合物 85.5mg を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(7g, クロロホルム/メタノール=25/1)によって精製し、標記の化合物 137.3mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 720 [$M+1$] $^+$

実施例 11-5 : (2S)-2-(5-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)フラン-2-イルカルボニル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド化合物(XIII-10)の合成

実施例 11-4 で得られた化合物 135.9mg をジオキサン/水(=8/2)溶液 6.5ml に溶解し、10%パラジウム-カーボン 138.5mg を加え、室温中水素雰囲気下で 4.5 時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過によって除去した後、減圧下で溶媒を留去して粗製物 107.6mg を得た。このうち 75.1mg をメタノール 2.25ml に溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 27.2mg 及び、水素化シアノホウ素ナトリウム 10.4mg (0.165ml)を加え、酢酸 40 滴を加えて pH を 4 付近に調整した。室温で 14 時間攪拌し、反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, クロロホルム/メタノール=10/1)によって精製し、38.7mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=717[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.28$ and 1.42 (9H, 2s), 1.49 – 1.92 (6H, m), 2.00 – 2.20 (1H, m), 2.65 – 2.95 (5H, m), 4.40 – 4.60 (6H, m), 4.76 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.38 , 6.42 and 6.44 (1H, brs), 7.12 and 7.14 (1H, brs), 7.18 – 7.22 (3H, m), 7.40 – 7.48 (2H, m), 7.49 – 7.62 (3H, m), 7.77 (1H, td, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$), 7.80 – 7.85 (1H, m), 7.87 – 7.91 (1H, m), 8.02 – 8.08 (1H, m), 8.30 – 8.49 (1H, m), 8.50 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.60 – 8.75 (1H, br).

実施例 11-6 : (2S)-2-(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)フラン-2-イルカルボニル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 11] の合成

実施例 11-5 で得られた化合物 30.6mg をメタノール 0.7ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 0.7ml を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製した。ここに塩酸水溶液を加えて濃縮し、水で共沸及び固体をエーテル洗浄し、標記の化合物の塩酸塩 22.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=617[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.68$ – 2.02 (7H, m), 2.23 – 2.35 (1H, m), 2.77 – 3.05 (2H, m), 2.88 – 3.01 (1H, m), 3.02 – 3.18 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.37 – 4.43 (1H, m), 4.51 – 4.59 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=7.5, 4.9\text{Hz}$), 7.43 – 7.49 (3H, m), 7.51 – 7.57 (2H, m), 7.59 (1H,

brs), 7.67 (1H, d, J=7.6Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 7.88-7.92 (1H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.05-8.08 (1H, m), 8.46 (2H, brs), 8.64 (1H, d, J=4.9Hz), 8.51 (1H, brs), 9.19 (2H, brs), 10.09 (2H, brs).

実施例 12 : (2S)-2-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)アミノ-5-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 12] の製造

実施例 12-1 : メチル 6-(N-2-ピコリルアミノメチル)ニコチン酸(化合物 V-4) の合成

市販のメチル 6-メチルニコチン酸 2.5116g をクロロホルム 50ml に溶解し N-ブロモスクシンイミド 3.5682g 及びアゾイソブチロニトリル 290.4mg を加え、70℃で 22 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100g, ヘキサン/酢酸エチル=4/1)によって精製し粗製物 1.0883g を淡黄色固体として得た。このうち 280.7mg を DMF 5.6ml に溶解し、炭酸カリウム 168.5mg、2-ピコリルアミン 0.370ml を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮しクロロホルムに溶解し、蒸留水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25g, クロロホルム/メタノール=25/1)によって精製し、標記の化合物 298.3mg を淡黄色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=258 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ = 3.97 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.03 (2H, s), 7.18 (1H, dd, J=7.5, 4.9Hz), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.47 (1H, d, J=7.5Hz), 7.65 (1H, t, J=7.5Hz), 8.28 (1H, d, J=7.5Hz), 8.56 (1H, d, J=4.9Hz), 9.17 (1H, s).

実施例 12-2 : メチル 6-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ニコチン酸(化合物 VI-5) の合成

実施例 12-1 で得られた化合物 292.7mg を DMF 6ml に溶解し、トリエチルアミン 0.192ml 及びジ-t-ブチルジカルボネート 0.288ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

一(クロロホルム/酢酸エチル=1/1)によって精製し、標記の化合物 352.2mg を淡黄色油状物としてを得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=358[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.39$ and 1.44 (9H, s), 3.95 (3H, s), 4.61, 4.64, 4.71 and 4.74 (4H, 4s), 7.17 (1H, ddd, $J=4.9, 1.7, 1.0$ Hz), 7.20–7.26 (1H, m), 7.31–7.41 (1H, m), 7.67 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.51 (1H, m), 9.11 (1H, s).

実施例 12-3 : 6-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ニコチン酸(化合物 VII-5)の合成

実施例 12-2 で得られた化合物 351.3mg をメタノール 3.5ml 及び THF 3.5ml に溶解し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 3.5ml を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して蒸留水 1.2ml に溶解した後に 1 mol/l 塩酸水溶液で pH を 4 とした。これをクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、目的の化合物 277.9mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=344[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.46$ and 1.55 (9H, s), 4.54, 4.63, 4.77 and 4.84 (4H, 4s), 7.20–7.30 (1H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.42–7.63 (1H, m), 7.87 (1H, td, $J=7.6, 1.7$ Hz), 8.16–8.19 (1H, m), 8.51 (1H, dd, $J=4.1, 1.7$ Hz), 8.86 (1H, s).

実施例 12-4 : N $^{\alpha}$ -(2-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)-N $^{\delta}$ -Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XI-5)の合成

実施例 8-6 で得られた化合物 165.3mg を DMF 3ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 78.5mg、HOBt 40.1mg、実施例 12-3 で得られた化合物 90.4mg を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=20/1)によって精製し、標記の化合物 167.6mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=731[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=1.41$ and 1.43 (9H, 2s), 1.45–1.58 (1H, m), 1.60–1.73 (1H, m), 1.77–1.81 (1H, m), 1.82–1.94 (1H, m), 3.03–3.17 (1H, m), 3.49–3.62 (1H,

m), 4.40-4.49 (1H, m), 4.55-4.80 (7H, m), 4.85-5.02 (3H, m), 7.10-7.20 (4H, m), 7.21-7.40 (7H, m), 7.41-7.55 (3H, m), 7.66 (1H, t, J=7.6Hz), 7.75 (1H, d, J=8.1Hz), 7.83 (1H, d, J=8.1Hz), 7.98 (1H, d, J=8.5Hz), 8.05 (1H, dd, J=8.1, 2.0Hz), 8.52 (1H, brs), 8.95 (1H, brs).

実施例 12-5 : (2S)-2-(2-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XIII-11)の合成

実施例 12-4 で得られた化合物 149.9mg をジオキサン/水(=8/2)溶液 7.5ml に溶解し、10%パラジウム-カーボン 154.6mg を加え、室温中水素雰囲気下で 4.5 時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過によって除去し、減圧下で溶媒を留去し、粗製物 100.2mg を得た。このうち 75.4mg をメタノール 1.5ml に溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 53.6mg 及び、水素化シアノホウ素ナトリウム 43.2mg を加え、酢酸 25 滴を加えて pH を 5 付近に調整した。室温で 22 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g, クロロホルム/メタノール=10/1)によって精製し、30.6mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=728 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.31 (9H, s), 1.60-2.00 (5H, m), 2.15-2.35 (1H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 2.86-3.05 (2H, m), 4.50-4.62 (2H, m), 4.52, 4.56, 4.60 and 4.65 (4H, 4s), 4.77 (2H, d, J=5.9Hz), 7.20-7.41 (4H, m), 7.47 (2H, d, J=4.1Hz), 7.52-7.55 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=6.4Hz), 7.79 (1H, td, J=7.8, 1.7Hz), 7.84-7.86 (1H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.03-8.08 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=8.1Hz), 8.42-8.48 (1H, m), 8.51 (1H, dd, J=5.1, 1.5Hz), 8.61 (1H, brs), 8.75-8.88 (1H, m), 9.00 (1H, s).

実施例 12-6 : (2S)-2-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)アミノ-5-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 12] の合成

実施例 12-5 で得られた化合物 26.8mg をメタノール 0.5ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 0.5ml を加えて、室温で 4.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1g, クロロホルム/メタ

ノール/水=7/3/0.5)によって精製した。ここに塩酸水溶液を加えて濃縮し、水で共沸及び固体をエーテル洗浄し、標記の化合物の塩酸塩 25.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=628[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.63-2.05$ (7H, m), 2.25-2.38 (1H, m), 2.77-2.82 (2H, m), 2.88-3.01 (1H, m), 3.01-3.17 (1H, m), 4.40-4.43 (1H, m), 4.44 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.50-4.61 (1H, m), 4.77 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=7.5, 4.9\text{Hz}$), 7.44-7.52 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66-7.69 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.83-7.87 (1H, m), 7.88-7.97 (2H, m), 8.06-8.09 (1H, m), 8.39 (1H, dt, 8.1, 2.0Hz), 8.46 (1H, td, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 8.67 (1H, ddd, $J=4.9, 1.7, 1.0\text{Hz}$), 8.79 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 9.24 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.14 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

実施例 13 : (2S)-2-(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピラジン-2-カルボニルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 13] の製造

実施例 13-1 : 2-メトキシカルボニル-5-メチルピラジン(化合物 III-1)の合成

市販の 5-メチルピラジン 2-カルボン酸 2.05g をメタノール 0.6ml に溶解し、塩酸ガスを 5 分間吹き込んだ。4 時間後、反応液を濃縮し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた固体をヘキサン/酢酸エチルから再結晶した。析出した結晶を濾別し、減圧乾燥し、標記の化合物 1.44g を淡褐色鱗片状結晶として得た。

MS (EI, Pos.) : $m/z=152[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=2.68$ (3H, s), 4.04 (3H, s), 8.59 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 9.20 (1H, 1.0Hz).

実施例 13-2 : 5-ブロモメチル-2-メトキシカルボニルピラジン(化合物 IV-3)の合成

実施例 13-1 で得られた化合物 500mg を四塩化炭素 10ml に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド 585mg、アゾビスイソブチロニトリル 54mg を加えた。70℃油浴中

20 時間攪拌後、反応液を濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(14g, クロロホルム/酢酸エチル=2/1)により精製し、標記の化合物 328.7mg を淡黄色シロップとして得た。

MS (EI, Pos.) : $m/z=229, 231 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=4.06$ (3H, s), 4.62 (2H, s), 8.83 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 9.26 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

実施例 13-3 : 5-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ピラジン-2-カルボン酸 (化合物 VII-6) の合成

実施例 13-2 で得られた化合物 320mg を DMF 6.4ml に溶解し、炭酸カリウム 383mg、2-ピコリルアミン 286 μl を加えた。17 時間反応後、反応液を濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、標記の化合物の粗体を褐色シロップとして 444.1mg 得た。これをジオキサン 4ml に溶解し、ジ-*t*-ブチルジカーボネート 0.35ml、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 4ml を加えた。2 時間後、反応液を濃縮し、希塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、標記の化合物 158.8mg を淡褐色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=345 [M+1]^+$

実施例 13-4 : N^a -(5-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ピラジン-2-カルボニル)- N^b -Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XI-6) の合成

実施例 8-6 で得られた化合物 160mg を DMF 3.2ml に溶解し、ジエチルアミン 0.32ml を加えた。1 時間後、反応液を濃縮して得られた残渣を DMF 1ml に溶解し、WSC1 塩酸塩 73mg, DMAP 31mg, 実施例 13-3 で得られた化合物の DMF 1ml 溶液を順次加えた。15 時間後、反応液を濃縮し、得られた残渣にクロロホルム、1 mol/l 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4g, クロロホルム/酢酸エチル=1/2)により粗精製し、標記の化合物 95.2mg を無色シロップとして得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=732 [M+1]^+$

実施例 13-5 : (2S)-2-(5-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ピラジン-2-カル

ボニルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XIII-12)の合成

実施例 13-4 で得られた化合物 95.2mg をジオキサン 4ml, 水 1ml に溶解し、5% Pd-C を加えた。反応液を水素置換し、16 時間後、反応液をグラスフィルターG4 により濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をメタノール 2.4ml に溶解し、酢酸 0.24ml、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 57mg、水素化シアノホウ素ナトリウム 24mg を加えた。21 時間後、反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=10/1)により精製し、標記の化合物 58.4mg を無色シロップとして得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=729[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.41, 1.42, 1.43$ and 1.44 (9H, 4s), $1.70-2.97$ (10H, m), $3.03-3.11$ (0.5H, m), $3.28-3.34$ (0.5H, m), $3.90-4.00$ (0.5H, m), $4.19-4.26$ (0.5H, m), $4.60-5.02$ (8H, m), $7.06-7.54$ (10H, m), 7.67 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), $7.72-7.79$ (1H, m), 7.84 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 8.03 (1H, t, $J=9.8\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), $8.38-8.57$ (2H, m), 9.19 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$).

実施例 13-6 : (2S)-2-(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピラジン-2-カルボニルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 13] の合成

実施例 13-5 で得られた化合物 57.2mg をメタノール 0.6ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 0.6ml を加えた。4 時間後、反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1g, クロロホルム/メタノール=5/1)により精製し、得られた残渣に 1 mol/l 塩酸を加え、濃縮、減圧乾燥し、標記の化合物の塩酸塩 29.3mg を淡褐色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=629[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=1.68-2.02$ (7H, m), $2.25-2.31$ (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), $2.90-3.00$ (1H, m), $3.00-3.14$ (1H, m), $4.38-4.42$ (1H, m), 4.47 (2H, s), 4.61 (2H, s), $4.60-4.67$ (1H, m), 4.78 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), $7.35-7.39$ (1H, m), $7.43-7.58$ (8H, m), 7.67 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), $7.93-7.97$ (3H, m), $8.03-8.07$ (1H, m), 8.45 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), $8.63-8.67$ (1H, m), 8.81 (1H, s), 8.89 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.95 (1H, s), $8.97-9.17$ (2H, br)

, 10.00-10.11 (2H, br).

実施例 14 : (2S)-2-(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)チオフェン-2-カルボニルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 14] の製造

実施例 14-1 : 2-ブロモメチル-5-メトキシカルボニルチオフェン(化合物 IV-4)の合成

市販の 5-メチルチオフェンカルボン酸 2.05g をメタノール 60ml に溶解し、塩酸ガスを 5 分間吹き込んだ。23 時間後、反応液を濃縮し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のうち 500mg を四塩化炭素 10ml に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド 570mg、アゾビスイソブチロニトリル 53mg を加えた。70°C 油浴中 20 時間攪拌後、反応液を濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15g, ヘキサン/酢酸エチル = 8/1) により精製し、標記の化合物を 516.1mg 淡黄色シロップとして得た。

MS (EI, Pos.) : $m/z = 233, 235 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta = 3.89$ (3H, s), 4.68 (2H, s), 7.10 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$).

実施例 14-2 : 5-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)チオフェン-2-カルボン酸 (化合物 VII-7) の合成

実施例 14-1 で得られた化合物 513mg を DMF 10ml に溶解し、炭酸カリウム 603mg、2-ピコリルアミン 0.45ml を加えた。17 時間後、反応液を濃縮、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をジオキサン 6ml に溶解し、ジ-*t*-ブチルジカーボネート 0.55ml、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 6ml を加えた。6 時間後、反応液に 1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液約 2ml を追加し、さらに 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、水、1 mol/l 塩酸を加え弱酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をメタノール 12ml に溶解し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 12ml を加え、16 時間

後、反応液を濃縮し、水に溶解した後、徐々に 1 mol/l 塩酸を加えて pH4-5 に調整した。1 晩静置後、析出した固体を濾別し、減圧乾燥して、標記の化合物 523.3mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=349[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta=1.50$ and 1.55 (9H, 2s), 4.52 , 4.60 , 4.64 and 4.69 (4H, 4s), 6.93 and 6.97 (1H, 2d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=5.6$, 7.1Hz), 7.37 and 7.50 (1H, 2d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.80 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 8.69 (1H, brs).

実施例 14-3 : N^{α} -(5-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)チオフェン-2-カルボニル)- N^{δ} -Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XI-7)の合成

実施例 8-6 で得られた化合物 283mg を DMF 5.6ml に溶解し、ジエチルアミン 0.56ml を加えた。1 時間後、反応液を濃縮し、得られた残渣のうち 146mg を DMF に溶解し、WSCI 塩酸塩 104mg, DMAP 66mg, 実施例 14-2 で得られた化合物 138mg を加えた。14 時間後、反応液にクロロホルムと 1 mol/l 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/酢酸エチル=2/1)により精製し、標記の化合物 208.6mg を無色シロップとして得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=736[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta=1.43$ and 1.54 (9H, 2s), 1.40 - 1.55 (2H, m), 1.69 - 1.78 (1H, m), 1.82 - 1.90 (1H, m), 3.05 - 3.12 (1H, m), 3.47 - 3.56 (1H, m), 4.44 - 4.90 (6H, m), 4.99 (1H, dd, $J=6.1$, 14.6Hz), 6.92 - 7.54 (13H, m), 7.64 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$).

実施例 14-4 : N^{α} -(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)チオフェン-2-カルボニル)-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XIV-1)の合成

実施例 14-3 で得られた化合物 56.2mg にトリフルオロ酢酸 1.4ml, チオアニソール 0.36ml, メタクレゾール 0.32ml の混合溶液を加えた。1.5 時間後、反応液を濃縮し、メタノールを加えヘキサンで洗浄した。メタノール層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により粗精製し、標記の化合物粗精製物 18.2mg を無色シロップとして得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=502[M+1]^+$

実施例 14-5 : (2S)-2-(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)チオフェン-2-カルボニルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 14] の合成

実施例 14-4 で得られた化合物 18.2mg をメタノール 0.6ml に溶解し、酢酸 0.06ml, 5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 16mg, 水素化シアノホウ素ナトリウム 7mg を加えた。3 日後、反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1g, クロロホルム/メタノール=5/1)により精製した。得られた無色シロップに 1 mol/l 塩酸を加え、濃縮、減圧乾燥し、標記の化合物の塩酸塩 6.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=633[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.65-2.07 (7H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.89-2.99 (1H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.38-4.55 (4H, m), 4.76 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.35-7.40 (2H, m), 7.42-7.49 (3H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.81-7.88 (1H, m), 7.89-7.97 (3H, m), 8.02-8.07 (1H, m), 8.46 (1H, dt, $J=1.5, 4.6\text{Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.77 (1H, dd, $J=3.9, 5.9\text{Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.00-9.38 (2H, br), 9.98-10.09 (2H, br)

実施例 15 : (2S)-2-(5-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)チオフェン-2-カルボニルアミノ)-5-ピコリルアミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 15] 及び (2S)-2-(5-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)チオフェン-2-カルボニルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 16] の製造

実施例 15-1 : 2-メトキシカルボニル-5-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)チオフェン(化合物 V-5)の合成

実施例 14-1 で得られた化合物 2.02g を DMF 30ml に溶解し、フタルイミドカリウム 1.92g を加えた。3.5 時間後、反応液を濃縮し、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、得られた残渣をメタノールから再結晶し、標記の化合物を黄色固体として 1.52g 得た。

この化合物 714mg をエタノール 3.6ml に溶解し、ヒドラジン-水和物 0.57ml を加えた。20 時間反応後、反応液を濃縮し、得られた固体をクロロホルムで洗浄した。濾液を濃縮し、得られた残渣をメタノール 14ml に溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 232mg、トリエチルアミン 0.34ml を加え、20 時間撹拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム 183mg を加え、さらに 2 時間後、反応液にシリカゲルを少量加え、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15g, クロロホルム/メタノール=20/1) により精製し、標記の化合物 105mg を黄色シロップとして得た。

実施例 15-2 : 2-メトキシカルボニル-5-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)-N-Boc アミノメチル)チオフェン(化合物 VI-6)の合成

実施例 15-1 で得られた化合物 102mg を DMF 3ml に溶解し、トリエチルアミン 84 μ l、ジ-*t*-ブチルジカーボネート 102 μ l を加えた。18 時間後、反応液を濃縮し、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4g, ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製し、標記の化合物 84mg を黄色シロップとして得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=352 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.57$ (9H, s), 3.88 (3H, s), 4.73 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.29 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$).

実施例 15-3 : 5-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)-N-Boc アミノメチル)チオフェン-2-カルボン酸(化合物 VII-8)の合成

実施例 15-2 で得られた化合物 84mg をメタノール 0.8ml に溶解し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 0.8ml、THF 0.8ml を加えた。1.5 時間後、反応液を濃縮し、水を加え、1 mol/l 塩酸を加えて溶媒を留去し、標記の化合物(塩化ナトリウム混合物) 121mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=338 [M+1]^+$

実施例 15-4 : (2S)-2-(5-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)チオフェン-2-カルボニルアミノ)-5-ピコリルアミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 15] 及び(2S)-2-(5-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)チオフェン-2-カルボニルアミノ)-5-ピコリルアミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 16] の合成

ル)チオフェン-2-カルボニルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 16] の合成

実施例 8-6 で得られた化合物 180mg を DMF 3.6ml に懸濁し、ジエチルアミン 0.36ml を加えた。30 分後、反応液を濃縮し、減圧乾燥して得られた残渣を DMF 0.8ml に溶解し、実施例 15-3 で得られた化合物 81mg の DMF 1.6ml 溶液に加え、さらに WSCI 塩酸塩 69mg、DMAP 44mg を加えた。5 時間後、反応液を濃縮し、1 mol/l 塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4g、クロロホルム/メタノール=10/1)により精製し、粗製物 105mg を黄色シロップとして得た。ここにトリフルオロ酢酸 2.5ml、チオアニソール 0.68ml、*m*-クレゾール 0.61ml の混合液を加え、30 分後、反応液を濃縮した。得られた残渣に 1 mol/l 塩酸を加えクロロホルムで洗浄後、水層を濃縮した。得られた残渣をメタノール 1.6ml に溶解して下記の反応 1)、2)に用いた。

1) 上記溶液 0.8ml にピリジン-2-アルデヒド 3 μ l、トリエチルアミン 13 μ l を加えた。15 時間後、反応液に水素化ホウ素ナトリウム 3.6mg を加え、10 分後反応液に少量のシリカゲルを加え、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.5g、クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製し、得られた残渣に 1 mol/l 塩酸を加えて濃縮、メタノール共沸し、標記の化合物の塩酸塩 10.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=582 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.68-1.90 (4H, m), 3.00 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.28 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.47-4.52 (1H, m), 4.77 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.43-7.50 (4H, m), 7.54-7.60 (4H, m), 7.85-7.92 (3H, m), 7.92-7.99 (1H, m), 8.03-8.08 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.69 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$).

2) 上記溶液 0.8ml に 5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 21mg、酢酸 0.16ml、水素化シアノホウ素ナトリウム 12mg を加え、30 時間反応した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.5g、クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製し、得られた残渣に 1 mol/l 塩酸を加

えて濃縮、メタノール共沸し、標記の化合物の塩酸塩 5.4mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=622[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.70-2.03 (7H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 2.88-3.00 (1H, m), 4.39-4.46 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.76 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=4.8, 7.7\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.51-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73 (2H, s), 7.85 (1H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 7.93-7.98 (2H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 8.46 (1H, t, $J=3.2\text{Hz}$), 8.75 (1H, brt), 8.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.13 (2H, brs), 10.05 (2H, brs).

実施例 16 : (S)-2-(4-(8-キノリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 17] の製造

実施例 16-1 : 4-(8-キノリルアミノメチル)安息香酸メチル(化合物 VI-7)の合成

8-アミノキノリン 1.26g を DMF 20ml に溶解し、炭酸カリウム 1.2g、メチル 4-ブロモメチル安息香酸 1.0g を加えた。20 時間攪拌後、反応液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで希釈し、水を加えた。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標記の化合物を 2.20g を黄色シロップとして得た。

実施例 16-2 : 4-(8-キノリルアミノメチル)安息香酸(化合物 VII-9)の合成

実施例 16-1 で得られた化合物 1g をメタノール 10ml に溶解し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 10ml を加えた。反応液に THF 10ml を加え溶解し、7 時間反応後、反応液を濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、攪拌下 1 mol/l 塩酸を徐々に加え、酸析した。得られた析出物をガラスフィルター G4 で濾別し、水洗し、標記の化合物 560.1mg を淡黄色固体として得た。

実施例 16-3 : N^{α} -(4-(8-キノリルアミノメチル)ベンゾイル)- N^{δ} -Boc-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XI-8)の合成

実施例 23-1 で得られた化合物 228.1mg を DMF 4.5ml に溶解し、ジエチルアミン 0.45ml を加えた。1 時間反応後、反応液を濃縮し、得られた残渣を DMF 4ml に溶

解し、WSC1 塩酸塩 110mg、DMAP70mg、実施例 16-2 で得られた化合物 128mg を加えた。15 時間後、反応液を濃縮し、0.2N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g, クロロホルム/酢酸エチル=4/1)により精製し、標記の化合物 210mg を淡黄色シロップとして得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=632[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.27(9\text{H}, \text{s}), 1.45-1.63(2\text{H}, \text{m}), 1.70-1.80(1\text{H}, \text{m}), 1.89-1.97(1\text{H}, \text{m}), 3.00-3.17(1\text{H}, \text{m}), 3.35-3.42(1\text{H}, \text{m}), 4.62(2\text{H}, \text{d}, J=5.6\text{Hz}), 4.65-4.70(1\text{H}, \text{brt}), 4.80-4.95(3\text{H}, \text{m}), 6.55(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 6.70(1\text{H}, \text{t}, J=6.0\text{Hz}), 7.08(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.17(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.23-7.50(8\text{H}, \text{m}), 7.70-7.80(3\text{H}, \text{m}), 7.84(1\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 7.97(1\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 8.08(1\text{H}, \text{dd}, J=8.3\text{Hz}, 1.7\text{Hz}), 8.75(1\text{H}, \text{dd}, J=4.1\text{Hz}, 1.7\text{Hz})$.

実施例 16-4 : (S)-2-(4-(8-キノリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 17] の合成

実施例 16-3 で得られた化合物 122.6mg をメタノール 1.2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸ジオキサン溶液 1.2ml を加えた。1 時間反応後、反応液を濃縮し、減圧乾燥した。得られた残渣をメタノール 2ml に溶解し、ピリジン-2-アルデヒド 18 μ l、トリエチルアミン 27 μ l を加えた。15 時間後、反応液を濃縮し、減圧乾燥し、得られた残渣をメタノール 2ml に再度溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 22mg を加えた。1 時間反応後、反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製し、標記の化合物 114.0mg をオレンジ色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=623[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=1.69-1.90(4\text{H}, \text{m}), 2.90-3.00(2\text{H}, \text{br}), 4.44-4.50(1\text{H}, \text{m}), 4.63(2\text{H}, \text{s}), 4.74(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 4.91(2\text{H}, \text{s}), 6.61(1\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 7.13(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{t}, J=7.9\text{Hz}), 7.40-7.63(7\text{H}, \text{m}), 7.80-7.97(5\text{H}, \text{m}), 8.00-8.09(2\text{H}, \text{m}), 8.37(1\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 8.51-8.62(3\text{H}, \text{m}), 8.79(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz}), 8.85(1\text{H}, \text{dd}, J=1.7\text{Hz}, 4.1\text{Hz}), 9.28(2\text{H}, \text{br})$.

実施例 17 : (2S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-(3-インドリル)エチルアミド [化合物 No. 18] の製造

実施例 17-1 : メチル 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸(化合物 III-2)の合成

市販の 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸 250.6mg をメタノール 7.5ml に溶解し、氷冷下で塩化水素ガスを 5 分間通気した。その後に室温で 19 時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解後、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、減圧乾燥することによって標記の化合物 269.9mg を無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=200 [M^+]$, $201 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=2.73$ (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.33 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=8.5, 6.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=8.3, 6.8\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.97 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

実施例 17-2 : メチル 4-ブロモメチル-1-ナフタレンカルボン酸化合物 (IV-5) の合成

実施例 17-1 で得られた化合物 269.9mg を四塩化炭素 8ml に溶解し、N-ブロモスクシンイミド 252.6mg 及びアゾビスイソブチロニトリル 22.1mg を加え、 70°C で 6 時間攪拌した。反応終了後、ガラスフィルターで固体を除去し、濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、減圧乾燥することにより標記の化合物 363.3mg を淡黄色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=279$, $281 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3) : $\delta=3.94$ (3H, s), 4.86 (3H, s), $7.35-7.68$ (3H, m), $7.88-8.21$ (2H, m), $8.66-8.89$ (1H, m).

実施例 17-3 : メチル 4-アミノメチル-1-ナフタレンカルボン酸(化合物 XV-1) の合成

実施例 17-2 で得られた化合物 328.1mg を DMF 7.2ml に溶解し、フタルイミドカリウム 359.4mg を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解した後、蒸留水、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食

塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g、ヘキサン/酢酸エチル=2/1)によって精製し、白色固体 281.2mg を得た。この固体 1.50g をメタノール 30ml に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 7.5ml を加え 60℃に加熱した。メタノール 30ml をさらに加え、続けて 60℃で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解した。これを蒸留水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を真空乾燥することにより、標記の化合物 789.1mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=216[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=4.00$ (3H, s), 4.39 (2H, s), 7.55 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.57–7.65 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.97 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

実施例 17-4 : 4-(N-Boc-N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフタレンカルボン酸(化合物 VII-10)の合成

実施例 17-3 で得られた化合物 120.9mg をメタノール 4.8ml に溶解し、トリエチルアミン 51.5 μl 及び、イミダゾール-2-カルボアルデヒド 65.0mg を加えて室温で 8 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した後、無水メタノール 8ml に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 40.7mg を加えて室温で 0.5 時間攪拌した。反応終了後溶液を濃縮し、クロロホルムに溶解し、蒸留水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して粗製物 203.0mg を淡黄色油状物として得た。これを DMF 4ml に溶解し、トリエチルアミン 94.8 μl 及びジ-*t*-ブチルジカルボネート 142 μl を加え、室温で 15 時間攪拌した。

反応終了後濃縮し、減圧乾燥することにより粗製物 314.5mg を黄色粘稠油状物として得た。これを 314.5mg を THF 3ml 及びメタノール 3ml に溶解し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 3ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1 mol/l 塩酸水溶液で中和した。水を加え、クロロホルムで抽出し、標記の化合物 59.9mg を無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=382[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) : $\delta=1.39$ (9H, s), 4.26 and 4.36 (2H, 2s), 4.92 and

4. 95 (2H, 2s), 6. 80-7. 28 (3H, m), 7. 48-7. 52 (2H, m), 7. 58 (1H, d, J=7. 3Hz), 8. 02 (1H, br), 8. 70 (1H, br).

実施例 17-5 : N^α-Fmoc-N^δ-Cbz-L-オルニチン 2-(3-インドリル)エチルアミド (化合物 IX-2) の合成

市販の N^α-Fmoc-N^δ-Cbz-L-オルニチン 528. 0mg を DMF 10. 6ml に溶解し, HOBT 35mg, WSCI 塩酸塩 334mg, トリプタミン 0. 165ml を加え室温で 16 時間撹拌した。反応終了後溶媒を留去し, 残渣をクロロホルムに溶解し, 1mol/l 塩酸水溶液を加え抽出した後, 有機層を飽和重曹水で洗浄した。溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, クロロホルム/酢酸エチル=1/1) によって精製し、標記の化合物 690mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=597 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ=1. 63 (9H, s), 1. 64-1. 78 (1H, m), 2. 90-3. 04 (3H, m), 3. 20-3. 28 (1H, m), 3. 48-3. 62 (3H, m), 4. 10-4. 22 (2H, m), 4. 28-4. 40 (2H, m), 4. 58-4. 62 (1H, m), 5. 58-5. 62 (1H, m), 6. 28-6. 38 (1H, m), 7. 00 (1H, s), 7. 10 (1H, t, J=7. 3Hz), 7. 17 (1H, t, J=7. 3Hz), 7. 28-7. 38 (3H, m), 7. 40 (2H, t, J=7. 4Hz), 7. 50-7. 62 (3H, m), 7. 77 (2H, d, J=7. 5Hz), 8. 12-8. 20 (1H, m).

実施例 17-6 : N^α-(4-(N-Boc-N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-N^δ-Boc-L-オルニチン 2-(3-インドリル)エチルアミド (化合物 XI-9) の合成

実施例 17-5 で得られた化合物 453. 2mg を DMF 9. 1ml に溶解し、ジエチルアミン 0. 91ml を加えて室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後に真空乾燥した。これに実施例 17-4 で得られた化合物 289. 7mg と HOBT 153. 9mg を加えて、無水 DMF 5. 8ml に溶解させた後、WSCI 塩酸塩 218. 4mg を加えて 19 時間撹拌した。

溶媒を留去し、1 mol/l 塩酸水溶液を加えた後にクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60g, クロロホルム/メタノール=15/1) で精製することにより、標記の化合物 233. 5mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=738 [M+1]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ = 1.63 (9H, s), 1.90-1.98 (1H, m), 2.92-3.10 (3H, m), 3.22-3.38 (1H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 4.22-4.35 (2H, m), 4.62-4.84 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.48-6.60 (1H, m), 6.76-6.82 (1H, m), 6.84-7.60 (13H, m, , J=7.3Hz), 7.92-8.04 (1H, m), 8.12-8.18 (1H, m).

実施例 17-7 : N^o-4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトール-
L-オルニチン 2-(3-インドリル)エチルアミド(化合物 XIV-2)の合成

実施例 17-6 で得られた化合物 233.5mg をメタノール 4.67ml に溶解し、4 mol/l ジオキサン・塩酸 4.67ml を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、減圧乾燥することにより標記の化合物 216mg を白色固体として得た。

実施例 17-8 : (2S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-(3-インドリル)エチルアミド [化合物 No. 18] の合成

実施例 17-7 で得られた化合物 107mg を無水メタノール 2.55ml に溶解し、ピリジン-2-アルデヒド 20.3mg、トリエチルアミン 66.2 μ l を加え、14.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、減圧乾燥した後、無水メタノール 2.55ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 12.0mg を加えた。1 時間攪拌後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製し、得られた標記の化合物に 1 mol/l 塩酸を加え、濃縮乾固し、標記の化合物の塩酸塩 65.6mg を淡褐色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=629[M+1]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ = 1.65-1.90 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=7.32), 2.90-3.04 (3H, m), 3.36-3.44 (2H, m), 4.22-4.36 (2H, m), 4.64-4.78 (2H, m), 4.82-4.96 (2H, m), 6.98 (1H, t, J=7.4Hz), 7.06 (1H, t, J=7.4Hz), 7.20 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=8.1Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 7.56 (2H, t, J=8.3Hz), 7.60-7.80 (5H, m), 7.84 (1H, d, J= 7.3Hz), 7.91 (1H, t, J=7.3Hz), 8.24-8.36 (3H, m), 8.64 (1H, d, J=3.9Hz), 8.77 (1H, d, J= 7.8Hz), 9.20-9.42 (2H, m).

実施例 18 : (2S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフト
イルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 2-(3-イ
ンドリル)エチルアミド [化合物 No. 19] の製造

実施例 17-7 で得られた化合物 107mg を無水メタノール 2.55ml に溶解し、トリ
エチルアミン 66.2 μ l を加えた後、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 28.0
mg、水素化シアノホウ素ナトリウム 19.9mg を加え、酢酸で pH を 4 に調整して室
温で 15 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) により精製し、得ら
れた化合物に 1 mol/l 塩酸を加え、濃縮乾固し、標記の化合物 82.4mg を白色固
体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=669[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.65-1.96 (4H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 4.42-4.58 (2H, m), 4.64-4.78 (2H, m), 4.84-4.96 (2H, m), 6.98 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.06 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.34-7.42 (2H, m), 7.56 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.62-7.78 (4H, m), 7.85 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.24-8.36 (3H, m), 8.49 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.05-9.24 (2H, m).

実施例 19 : (S)-2-(4-((イミダゾール-4-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイ
ルアミノ)-5-((イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチル
アミド [化合物 No. 20] の製造

実施例 19-1 : 4-N-Boc-アミノメチル安息香酸 (XVII-1) の合成

市販の 4-アミノメチル安息香酸を 20.85g をジオキサン 100ml に溶解し、1
mol/l 水酸化ナトリウム 100ml を加え 0° C に冷却した。この溶液中にジ-*t*-ブチ
ルジカルボネート 30.71g をジオキサン 100ml に溶解した溶液を 30 分間で滴下し
た。室温に昇温し、16 時間攪拌した後に溶媒を減圧下で留去した。残渣に 0.5
規定水酸化ナトリウム水溶液 276ml を加えて溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液で酸
析した。得られた固体を乾燥して標記の化合物 31.32g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=252[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.48 (9H, s), 4.40 (2H, brs), 4.96 (1H, brs), 7.38 (2H,

d, J=8.5Hz), 8.07 (2H, d, J=8.5Hz).

実施例 19-2 : N^α-4-(N-Boc アミノメチル)ベンゾイル-N^δ-Boc-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XVIII-1)の合成

市販の N^α-Fmoc-N^δ-Boc-オルニチン 501.7mg を DMF 6.0ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 328.0mg 及び HOBt 166.4mg を加え、溶解させた。この溶液に 1-ナフタレンメチルアミン 195ml を加えて室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し粗製物 631.7mg を白色泡状物として得た。このうち 499.9mg を DMF 10ml に溶解し、ジエチルアミン 1.0ml を加え、室温で 180 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥した。これを 509.2mg DMF 10ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 241.9mg、HOBt 113.8mg、実施例 19-1 で得られた化合物 253.9mg を加え、室温で 13.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g, クロロホルム/メタノール=25/1) によって精製し、標記の化合物 310.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=605 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.36 (9H, s), 1.39 (9H, s), 1.35-1.45 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.91 (2H, m), 4.17 (2H, d, J=7.7Hz), 4.48 (1H, m), 4.75 (2H, d, J=5.9Hz), 6.80 (1H, t, J=5.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3Hz), 7.4-7.45 (3H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.8-7.9 (3H, m), 7.95 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=5.9Hz), 8.51 (1H, d, J=5.4Hz).

実施例 19-3 : N^α-(4-アミノメチルベンゾイル)-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XIX-1)の合成

実施例 19-2 で得られた化合物 106.2mg をメタノール 1.0ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2.0ml を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥して標記の化合物 98.1mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=405 [M+1]⁺

実施例 19-4 : (S)-2-(4-((イミダゾール-4-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 20] の合成

実施例 19-3 で得られた化合物 77.2mg を無水メタノール 1.5ml に溶解し、トリエチルアミン 54.1 μ l 及び 1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 32.7 mg を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 1.5ml を加えて 0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 18.4mg を加え、徐々に室温に戻しながら 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 2ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 96.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.47-1.94 (4H, m), 2.78-3.00 (2H, m), 4.26 (4H, s), 4.32 (2H, s), 4.51-4.60 (1H, m), 4.77 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52-7.60 (2H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 7.81-7.85 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.93-7.95 (1H, m), 8.00 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.05 (1H, m), 8.70 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.74 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 9.09 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.77 (2H, br), 10.34 (1H, br).

実施例 20 : (S)-2-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 21] の製造

実施例 19-3 で得られた化合物 16.8mg をメタノール 0.6ml に溶解し、トリエチルアミン 7.1mg 及び 2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 7.1mg を加えて室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 0.6ml を加え、0℃に冷却した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム 8.0mg を加え、徐々に室温に戻しながら 30 分攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.8g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製した。これを 1 mol/l 塩酸水溶液に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 15.9mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos) : $m/z=595[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.71-1.90$ (4H, m), $3.05-3.17$ (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.43 (2H, m), 4.55 (1H, m), 4.77 (2H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.47 (2H, m), 7.56 (2H, m), 7.64 (6H, m), 7.86 (1H, m), 7.96 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.70 (2H, m), 9.94 (1H, brs).

実施例 21 : (S)-2-(4-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 22]の製造

実施例 19-2 で得られた化合物 100mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 2ml に溶解し、トリエチルアミン 55.3 μl 及び 1-メチル-2-ピロールカルボキシアルデヒド 41.8 μl を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 2ml を加えて 0°C に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 18.8mg を加え、徐々に室温に戻しながら 12 時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=10/1)によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 2ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 83.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=591[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.70-1.91$ (4H, m), 2.93 (2H, br), 3.63 (6H, 2s), $4.10-4.22$ (6H, m), $4.53-4.57$ (1H, m), $4.76-4.77$ (2H, m), $5.98-6.02$ (2H, m), $6.21-6.27$ (2H, m), $6.79-6.82$ (2H, m), $7.45-7.56$ (4H, m), 7.64 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), $7.84-7.86$ (1H, m), $7.94-7.99$ (3H, m), $8.05-8.08$ (1H, m), $8.67-8.70$ (2H, m), 8.82 (1H, br), 9.42 (1H, br).

実施例 22 : (S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 23]の製造

実施例 19-2 で得られた化合物 100mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加えた後、室温にて 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 2ml に溶解し、トリエチルアミン 55.3 μ l 及び 1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 38.2mg を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 2ml を加えて 0°C に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 18.8mg を加え、徐々に室温に戻しながら 25 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=4/1)によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 2ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 89.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=593[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.77-1.91$ (4H, m), 3.04-3.09 (3H, m), 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.40 (2H, br), 4.52 (2H, br), 4.55-4.58 (3H, m), 4.76-4.77 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.71-7.75 (6H, m), 7.84-7.86 (1H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.00-8.04 (2H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.72-8.75 (2H, m), 10.07 (1H, br).

実施例 23 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノ)ブチルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 24]の製造

実施例 23-1: N $^{\alpha}$ -Fmoc-N $^{\delta}$ -Boc-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 IX-3)の合成

市販の N $^{\alpha}$ -Fmoc-N $^{\delta}$ -Boc-L-オルニチン 501.7mg を DMF 10ml に溶解し、HOBt 16.4mg, WSCI 塩酸塩 328.0mg、1-ナフタレンメチルアミン 0.195ml を加え室温で 12 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液を加え抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を留去し、標記の化合物 631.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=594[M+1]^+$

実施例 23-2 : N $^{\delta}$ -Boc-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 X-2)の合成

実施例 23-1 で得られた化合物 250.8mg を DMF 5ml に溶解し、ジエチルアミン 0.5ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後に真空乾燥し、標記の化合物 269.1mg を得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=372 [M+1]^+$

実施例 23-3: N^α-(4-N-Boc-アミノブチリル)-N^δ-Boc-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XVIII-2)の合成

実施例 23-2 で得られた化合物 216.2mg を DMF 4ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 10.0mg、HOBt 50.2mg、市販の 4-N-Boc-アミノ吉草酸 76.5mg を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=30/1)によって精製し、標記の化合物 148.9mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=557 [M+1]^+$

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.36 (9H, s), 1.37 (9H, s), 1.41-1.57 (1H, m), 1.58-1.70 (3H, m), 2.13 (2H, t, J=7.4Hz), 2.84-2.97 (2H, m), 4.27 (1H, m), 4.73 (2H, d, J=4.4Hz), 6.77 (1H, d, J=5.7Hz), 6.81 (1H, t, J=5.7Hz), 7.41-7.49 (2H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.845 (1H, d, J=8.1Hz), 7.92-7.97 (1H, m), 8.01-8.05 (2H, m), 8.47 (1H, d, J=5.7Hz).

実施例 23-4 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノ)ブチリルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 24]の合成

実施例 23-3 で得られた化合物 102.7mg をメタノール 1.0ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 1.0ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥した。このうち 50.7mg をメタノール 1.0ml に溶解し、トリエチルアミン 39.1 μ l 及び 2-ピコリルアミン 23.1 μ l を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、無水メタノール 1.0ml を加えて 0°C に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム 35.3mg を加えて 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶

液に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 44.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=539[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.57-1.62$ (1H, m), $1.62-1.71$ (3H, m), $1.85-2.00$ (2H, m), $2.90-3.05$ (2H, m), 4.30 (2H, s), $4.29-4.35$ (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.73 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), $7.40-7.60$ (6H, m), 7.67 (2H, dd, $J=10.9, 7.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, 7.8Hz), $7.90-8.01$ (3H, m), 8.05 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), $8.63-8.75$ (3H, m), $9.40-9.68$ (4H, br).

実施例 24 : (2S)-2-(trans-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノメチル)シクロヘキシルカルボニル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 25] の製造

実施例 24-1 : N-Boc トラネキサム酸(化合物 XVII-2) の合成

トラネキサム酸 3.14g をジオキサン 63ml に溶解し、ジ-*t*-ブチルジ-カルボネート 4.59ml 及び 1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 20ml を加えて室温で 3.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 20 ml と蒸留水 10ml を加えて溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液で酸析した。結晶を濾取し、クロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して標記の化合物 4.88g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=258[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=0.95$ (2H, qd, $J=12.8, 3.0\text{Hz}$), $1.20-1.58$ (12H, m), 1.83 (2H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 2.04 (2H, dd, $J=13.9, 3.0\text{Hz}$), 2.25 (1H, tt, $J=12.2, 3.0\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.66 (1H, brs).

実施例 24-2 : N^{α} -(4-trans-(N-Boc アミノメチルシクロヘキシル)カルボニル)- N^{δ} -Boc-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XVIII-3) の合成

実施例 23-2 で得られた化合物 328.2mg を DMF 6ml に溶解し、WSC1 塩酸塩 146.3mg、HOBt 75.4mg、実施例 24-1 で得られた化合物 156.3mg を加え、室温で 5.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄

した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25g, クロロホルム/メタノール=25/1)によって精製し、標記の化合物 213.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=611 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): $\delta=0.76-0.90$ (2H, m), $1.20-1.40$ (4H, m), 1.36 (9H, s), 1.37 (9H, s), $1.40-1.55$ (1H, m), $1.58-1.77$ (6H, m), 2.13 (1H, t, $J=11.9\text{Hz}$), 2.75 (2H, dd, $J=12.5, 6.3\text{Hz}$), $2.81-2.93$ (2H, m), 4.25 (1H, dd, $J=14.0, 8.5\text{Hz}$), 4.72 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), $6.77-6.83$ (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.45 (t, $J=7.5\text{Hz}$), $7.52-7.57$ (2H, m), $7.83-7.87$ (2H, m), $7.92-7.96$ (1H, m), $8.01-8.04$ (1H, m), 8.38 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$).

実施例 24-3 : (2S)-2-(trans-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノメチル)シクロヘキシルカルボニル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 25] の合成

実施例 24-2 で得られた化合物 108.3mg をメタノール 1.0ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 1.0ml を加え、室温で 90 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥して粗製物 111.5mg を白色固体として得た。このうち 39.1mg をメタノール 0.8ml に溶解し、トリエチルアミン 3 滴を加え、pH を 7-8 に調整し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 72.4mg を加えた。この溶液に水素化シアノホウ素ナトリウム 41.6mg、及び酢酸 30 滴を加えて室温で 22 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 23.3mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=673 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): $\delta=0.90-1.07$ (2H, m), $1.23-1.42$ (2H, m), $1.55-1.95$ (14H, m), $1.97-2.08$ (2H, m), 2.20 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), $2.27-2.36$ (2H, m), $2.65-2.72$ (2H, m), $2.75-2.85$ (4H, m), $2.87-3.00$ (1H, m), $3.01-3.11$ (1H, m), $4.28-4.35$ (1H, m), $4.37-4.42$ (1H, m), $4.42-4.52$ (1H, m), 4.73 (1H, dd, $J=15.8, 5.6\text{Hz}$), 4.75 (1H, dd, $J=15.8, 5.6\text{Hz}$), $7.36-7.45$ (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), $7.53-7.56$ (2H, m), 7.68 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), $7.94-7.96$ (1H, m), $8.03-8.06$ (1H, m), 8.49 (1H, d, $J=3$

. 9Hz), 8. 45-8. 60 (2H, brs), 8. 96 (2H, brs), 9. 04 (2H, brs).

実施例 25 : (2S)-2-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノメチル)ナフトイル)アミノ-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 26]の製造

実施例 25-1 : メチル 4-Boc-アミノメチル-1-ナフタレンカルボン酸(化合物 XVI-1)の合成

実施例 17-3 で得られた化合物 209. 9mg を DMF4ml に溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボネート 322 μ l 及びトリエチルアミン 262 μ l 加えて室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6g, クロロホルム)によって精製し、標記の化合物 288. 9mg を淡黄色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=316[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1. 47$ (9H, s), 4. 00 (3H, s), 4. 82 (2H, d, $J=5. 6\text{Hz}$), 4. 89 (1H, brs), 7. 48 (1H, d, $J=7. 6\text{Hz}$), 7. 58-7. 66 (2H, m), 8. 09 (1H, d, $J=8. 3\text{Hz}$), 8. 11 (1H, d, $J=7. 6\text{Hz}$), 8. 94 (1H, d, $J=8. 1\text{Hz}$).

実施例 25-2 : 4-Boc-アミノメチル-1-ナフタレンカルボン酸(化合物 XVII-3)の合成

実施例 25-1 で得られた化合物 266. 6mg を THF2. 7ml 及びメタノール 2. 7ml に溶解し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 2. 7ml を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、蒸留水に溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液で酸析した。析出した固体を濾取、乾燥することにより標記の化合物 233. 5mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=302[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1. 41$ (9H, s), 4. 64 (2H, d, $J=5. 8\text{Hz}$), 4. 89 (1H, brs), 7. 46 (1H, d, $J=7. 5\text{Hz}$), 7. 57 (1H, t, $J=5. 8\text{Hz}$), 7. 58-7. 68 (2H, m), 8. 10 (1H, d, $J=7. 5\text{Hz}$), 8. 19 (1H, d, $J=8. 2\text{Hz}$), 8. 90 (1H, d, $J=7. 5\text{Hz}$).

実施例 25-3 : N^{α} -4-(N -Boc-アミノメチル)ナフトイル- N^{δ} -Boc-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XVIII-4)の合成

実施例 23-2 で得られた化合物 170.3mg を DMF 3ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 73.6mg、HOBt 42.9mg、実施例 25-2 で得られた化合物 78.6mg を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, クロロホルム/メタノール=30/1) によって精製し、標記の化合物 84.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=655[M+1]^+$

実施例 25-4 : (2S)-2-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 26]の合成

実施例 25-3 で得られた化合物 50.4mg をメタノール 0.5ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 0.5ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した。この化合物 50.5mg をメタノール 1ml に溶解し、トリエチルアミン 26.9 μ l 及び、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 28.3mg 及び、水素化シアノホウ素ナトリウム 15.0mg を加え、酢酸 10 滴を加えて pH を 4~5 付近に調整し、室温で 19 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3.5g, クロロホルム/メタノール 10/1.5) によって精製し、1 mol/l 塩酸水溶液で処理することにより標記の化合物の塩酸塩 52.8mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=717[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.75-2.11 (10H, m), 2.13-2.21 (1H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.79-2.84 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 4.41-4.48 (1H, m), 4.58-4.71 (3H, m), 4.79-4.89 (2H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 7.39 (1H, dd, $J=7.8, 4.8\text{Hz}$), 7.43-7.47 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.53-7.59 (3H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.69-7.75 (3H, m), 7.87 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.95-7.99 (1H, m), 8.10-8.13 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 8.78 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.26 (2H, br), 9.74 (2H, br).

実施例 26 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 27]の製造

実施例 25-3 で得られた化合物 26.9mg をメタノール 0.56ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 0.56ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した。この化合物 50.5mg をメタノール 0.56ml に溶解し、トリエチルアミン 13.9 μ l 及び、2-ピリジンアルデヒド 8.2mg を加えて室温で 19 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した後、無水メタノール 0.56ml に溶解し、0°C に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 10.3mg を加えて室温で 7 時間攪拌した。反応終了後溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製し、1 mol/l 塩酸水溶液で処理することにより標記の化合物の塩酸塩 21.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=637 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.78-1.97 (4H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.58-4.65 (1H, m), 4.72-4.88 (3H, m), 7.44-7.51 (3H, m), 7.54-7.64 (6H, m), 7.68-7.70 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=8.3Hz), 7.90 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.91-8.00 (3H, m), 8.10-8.13 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.30 (1H, d, J= 8.5Hz), 8.63 (1H, ddd, J=4.9, 1.7, 1.0Hz), 8.71 (1H, d, J=4.9Hz), 8.75 (1H, d, J=5.4Hz), 8.86 (1H, d, J=8.1Hz), 9.30 (2H, br), 9.83 (2H, br).

実施例 27 : (S)-2-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 28]の製造

実施例 25-3 で得られた化合物 100.0mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 2ml を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した。この粗製物 108.2mg をメタノール 2ml に溶解し、トリエチルアミン 51.5 μ l 及び、2-イミダゾールカルボアルデヒド 30.9mg を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した後、無水メタノール 2ml に溶解

し、0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 26.3mg を加えて室温で 0.5 時間攪拌した。反応終了後溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) によって精製し、1 mol/l 塩酸水溶液で処理することにより標記の化合物 64.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=614 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆+D₂O) : δ = 1.70-1.96 (4H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.60-4.65 (1H, m), 4.65 (2H, s), 4.75-4.91 (3H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.54-7.68 (8H, m), 7.70-7.74 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=7.6Hz), 7.89 (1H, d, J=8.1Hz), 7.97-7.99 (1H, m), 8.09-8.12 (1H, m), 8.23-8.28 (2H, m).

実施例 28 : (S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 29] の合成

実施例 25-3 で得られた化合物 100.3mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 2ml を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した。これをメタノール 2ml に溶解し、トリエチルアミン 51.5 μl 及び、1-メチル-2-イミダゾールカルボアルデヒド 37.4mg を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した後、無水メタノール 2ml に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 33.1mg を加えて室温で 0.5 時間攪拌した。反応終了後溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) によって精製し、1 mol/l 塩酸水溶液で処理することにより標記の化合物の塩酸塩 75.4mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=643 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.80-1.97 (4H, m), 3.02-3.17 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.60-4.66 (1H, m), 4.80 (2H, s), 4.81 (1H, dd, J=15.6, 5.6Hz), 4.85 (1H, dd, J=15.6, 5.6Hz), 4.92 (2H, s), 7.47-7.51 (1H, m), 7.54-7.60 (3H, m), 7.63 (1H, t, J=7.1Hz), 7.69 (1H, t, J=7.1Hz), 7.74 (1H, d, J=7.3Hz), 7.76-7.79 (4H, m),

7.86-7.89 (2H, m), 7.96-7.98 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.29 (1H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, d, J, 8.5Hz), 8.78 (1H, t, J=5.6Hz), 8.89 (1H, d, J=7.8Hz), 10.21 (2H, brs).

実施例 29 : (S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 30] の製造

実施例 29-1 : N^α-4-(N-Boc-アミノメチル)ベンゾイル-N^δ-Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XVIII-5) の合成

実施例 8-6 で得られた化合物 5.12g を DMF 100ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 2.94g, DMAP 1.88g 及び実施例 19-1 で得られた化合物 2.572g を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて 1 mol/l 塩酸水溶液で洗浄し、溶媒を留去した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチル=1/1 の混合液で洗浄し、標記の化合物 6.21g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=639 [M+1]⁺

実施例 29-2 : (S)-2-(4-(N-Boc-アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XXI-1) の合成

実施例 29-1 で得られた化合物 209.5mg をメタノール 8ml に溶解し 10% Pd-C 209.5mg を加え、常圧の水素雰囲気下で 140 分間攪拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒及び溶媒を留去して得た残渣を無水メタノール 5ml に溶解し、1-メチル-2-ピロールカルボキシアルデヒド 49.7 μl を加えた後、酢酸を加えることにより反応液の pH を約 5 とした。次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム 61.8mg を加え、室温にて 25 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12g, クロロホルム/メタノール=15/1) によって精製し、標記の化合物 101.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=598 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.39 (9H, s), 1.63-1.90 (4H, m), 2.64-2.77 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.92 (2H, m), 4.17 (2H, d, J=6.2Hz), 4.49-4.54 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5.6Hz), 5.94 (1H, m), 6.06 (1H, m), 6.72 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=8.3Hz), 7.44-7.55 (5H, m),

7.83-7.87 (3H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.04-8.08 (1H, m), 8.49-8.51 (1H, m), 8.55-8.57 (1H, m).

実施例 29-3 : (S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフトレンメチルアミド[化合物 No. 30]の合成

実施例 29-2 で得られた化合物 100mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 4ml に溶解し、トリエチルアミン 83.9 μ l 及び 1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 22.1mg を加えて室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 2ml を加えて 0°C に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 12.7mg を加え、徐々に室温に戻しながら 62 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, クロロホルム/メタノール=2/1) によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 2ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 71.7mg を淡赤色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=592 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.72-1.87 (4H, m), 2.91 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.08-4.09 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.53-4.56 (3H, m), 4.76 (2H, d, J=5.7Hz), 5.98-5.99 (1H, m), 6.22-6.24 (1H, m), 6.78-6.79 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.71-7.73 (4H, m), 7.83-7.86 (1H, m), 7.93-7.95 (1H, m), 7.96-8.01 (2H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.71-8.73 (2H, m), 9.00 (2H, br).

実施例 30 : (S)-2-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフトレンメチルアミド[化合物 No. 31]の製造

実施例 29-2 で得られた化合物 106.1mg をメタノール 2ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加えた後、室温にて 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 8ml に溶解、トリエチルアミン 89.0 μ l 及び 2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 25.6mg を加えて室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 4ml を加えて 0°C に冷却した。この溶液に水素化

ホウ素ナトリウム 13.4mg を加え、徐々に室温に戻しながら 24 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=3/1)によって精製した。この化合物を 1mol/l 塩酸水溶液 2ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 75.0mg を淡赤色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=578[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.72-1.91$ (4H, m), 2.91 (2H, m), 4.07-4.10 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.53-4.57 (3H, m), 4.75-4.77 (2H, m), 5.98-5.99 (1H, m), 6.22-6.24 (1H, m), 6.78-6.79 (1H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.69-7.73 (4H, m), 7.83-7.86 (1H, m), 7.93-7.99 (3H, m), 8.01-8.08 (1H, m), 8.71-8.72 (2H, m), 8.98 (2H, brs).

実施例 31 : (S)-2-(4-((ピラゾール-3-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 32]の製造

実施例 29-2 で得られた化合物 110.0mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加えた後、室温にて 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 4ml に溶解し、トリエチルアミン 92.2 μ l 及びピラゾール-3-カルボキシアルデヒド 21.2mg を加えて室温で 16 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 4ml を加えて 0°C に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 13.9mg を加え、徐々に室温に戻しながら 25 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=5/1)によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 2ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 55.6mg を淡橙色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=578[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.72-1.91$ (4H, m), 2.91 (2H, br), 3.64 (3H, s), 4.07-4.22 (6H, m), 4.53-4.57 (1H, m), 4.76-4.77 (2H, m), 5.98-5.99 (1H, m), 6.22-6.23 (1H, m), 6.45-6.51 (1H, m), 6.78-6.79 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.63-7.65 (2H, m), 7.79-7.80 (1H, m), 7.83-7.86 (1H, m), 7.93-8.00 (3H, m), 8.06-8.08 (1H,

m), 8.70-8.83 (2H, m), 9.00 (2H, br), 9.76 (2H, br).

実施例 32 : (S)-2-(4-((1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメチル) アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)メチルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 33] の合成

実施例 19-2 で得られた化合物 100.4mg をメタノール 1ml に溶解し、4mol/l 塩酸・ジオキサン 1ml を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去してメタノールに溶解し、アンバーライト IRA-410 で中和して溶媒を留去した。残渣を無水メタノール 1ml に溶解し、1-メチル-2-ホルミルベンズイミダゾール 53.8mg を加え室温で 1.5 時間反応した。反応液を濃縮、減圧乾燥し、再度メタノール 2ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 25.6mg を加え、室温で 0.5 時間反応した。反応終了後、溶媒を濃縮し、クロロホルムに溶解した後に蒸留水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, クロロホルム/メタノール/水 = 7/3/0.5) により精製し、得られた化合物に 1 mol/l 塩酸を加え、濃縮、共沸し、標記化合物の塩酸塩 28.2mg を白色固体として得た。

MS (Fab, pos.) : m/z = 693 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.87-1.97 (4H, m), 3.93 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.55-4.62 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.76 (2H, d, J=5.6Hz), 7.36-7.58 (6H, m), 7.71-7.79 (7H, m), 7.93-7.95 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=8.5Hz), 8.05-8.08 (1H, m), 8.73-8.76 (2H, m), 9.94 (2H, brs).

実施例 33 : (S)-2-(4-((1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 34] の製造

実施例 29-2 で得られた化合物 156.3mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加えた後、室温にて 165 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 4ml に溶解し、トリエチルアミン 131.1μl 及び 1-メチル-2-ホルミルベンズイミダゾール 62.8mg を加えて室温で 12 時間攪拌

した。溶媒を留去した後、無水メタノール 4ml を加えて 0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 19.8mg を加え、徐々に室温に戻しながら 30 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, クロロホルム/メタノール=10/1) によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 2ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 44.1mg を赤白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=642 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.73-1.91$ (4H, m), 2.09 (2H, br), 3.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.08-4.12 (2H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 4.47-4.59 (3H, m), 4.76-4.77 (2H, m), 5.98-5.99 (1H, m), 6.22-6.23 (1H, m), 6.79-6.80 (1H, m), 7.29-7.59 (6H, m), 7.60-7.73 (2H, m), 7.84-7.86 (1H, m), 7.94-8.08 (4H, m), 8.70-8.72 (2H, m), 8.96 (2H, br).

実施例 34 : (S)-2-(4-((チアゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 35] の製造

実施例 29-2 で得られた化合物 161.1mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加えた後、室温にて 12 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 4ml に溶解し、トリエチルアミン 135.1 μl 及び 2-ホルミルチアゾール 28.1 μl を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 4ml を加えて 0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 20.4mg を加え、徐々に室温に戻しながら 20 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, クロロホルム/メタノール=10/1) によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 2ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 81.4mg を淡橙色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=595 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.72-1.91$ (4H, m), 2.91 (2H, br), 3.65 (3H, s), 4.17-4.32 (2H, m), 4.53-4.57 (3H, m), 4.76-4.77 (2H, m), 5.98-5.99 (1H, m), 6.23-6.24 (1H, m), 6.78-6.79 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.83-7.

86 (2H, m), 7. 88-7. 99 (4H, m), 8. 00-8. 08 (1H, m), 8. 70-8. 74 (2H, m), 9. 02 (2H, br), 10. 14 (2H, br).

実施例 35 : (S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 36] の製造

実施例 35-1 : (S)-2-((N-Boc-アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XXI-2) の合成

実施例 29-1 で得られた化合物 233. 5mg をメタノール 8ml に溶解し 10%Pd-C 233. 5mg を加え、常圧の水素雰囲気下で 140 分間攪拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒及び溶媒を留去して得た残渣を無水メタノール 5ml に溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 42. 2mg を加えた後、0℃に冷却した。次いで水素化ホウ素ナトリウム 27. 7mg を加え、0℃にて 30 分間、室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12g, クロロホルム/メタノール=10/1) によって精製し、標記の化合物 108. 1mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1. 39 (9H, s), 1. 42-1. 56 (2H, m), 1. 72-1. 82 (2H, m), 3. 68 (2H, s), 4. 12-4. 17 (2H, m), 4. 43-4. 51 (5H, m), 4. 75-4. 76 (2H, m), 5. 29-5. 31 (2H, m), 7. 30-7. 31 (2H, m), 7. 44-7. 55 (5H, m), 7. 83-7. 86 (3H, m), 7. 92-7. 95 (1H, m), 8. 04-8. 06 (1H, m), 8. 48-8. 56 (2H, m).

実施例 35-2 : (S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 36] の合成

実施例 35-1 で得られた化合物 104. 2mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 4ml に溶解し、トリエチルアミン 89. 3μl 及び 1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 29. 4mg を加えて室温で 12 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 4ml を加えて 0℃に冷却した。こ

の溶液に水素化ホウ素ナトリウム 13.5mg を加え、徐々に室温に戻しながら 85 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, クロロホルム/メタノール=1/1) によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 2ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 34.7 mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=579[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.74-1.91$ (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.37-4.59 (8H, m), 4.73-4.77 (2H, m), 7.44-7.71 (10H, m), 7.84-7.86 (1H, m), 7.94-8.08 (4H, m), 8.69-8.72 (2H, m).

実施例 36 : (S)-2-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 37] の製造

実施例 36-1 : (S)-2-((N-Boc-アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XXI-3) の合成

実施例 29-1 で得られた化合物 255.2mg をメタノール 10ml に溶解し 10% Pd-C 170mg を加え、常圧の水素雰囲気下で 120 分間攪拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒及び溶媒を留去して得た残渣を無水メタノール 8ml に溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 52.8mg を加えた後、0℃に冷却した。次いで水素化ホウ素ナトリウム 30.2mg を加え、0℃にて 5 分間、室温にて 45 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (13g, クロロホルム/メタノール=10/1) によって精製し、標記の化合物 117.4mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=598[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.39$ (9H, s), 1.73-1.81 (2H, m), 3.57 (3H, s), 4.16-4.17 (2H, m), 4.45-4.49 (3H, m), 4.71-4.79 (2H, m), 5.22 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.29-7.31 (2H, m), 7.44-7.49 (3H, m), 7.82-7.85 (3H, m), 7.92-7.96 (2H, m), 8.04-8.07 (

2H, m), 8.46-8.48 (1H, m), 8.53-8.56 (1H, m).

実施例 36-2 : (S)-2-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 37]の合成

実施例 36-1 で得られた化合物 114.4mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 4ml に溶解し、トリエチルアミン 95.8 μ l 及び 2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 22.0mg を加えて室温で 16 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 4ml を加えて 0°C に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 14.5mg を加え、徐々に室温に戻しながら 4.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, クロロホルム/メタノール=2/1) によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液 2ml に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 81.3mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=579[M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.77-1.91 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.37-4.38 (2H, m), 4.50-4.59 (5H, m), 4.73-4.77 (2H, m), 7.44-7.70 (10H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 7.92-8.01 (3H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.62-8.75 (2H, m), 10.05-10.15 (2H, m).

実施例 37 : (2S)-2-(4-(N-2-ヒコリルアミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 38]の製造

実施例 37-1 : N^o-4-(N-Boc-アミノメチル)ナフトイル-N^o-Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XVIII-6)の合成

実施例 8-6 で得られた化合物 209.1mg を DMF 4ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 91.5 mg、HOBt 54.0mg、実施例 25-2 で得られた化合物 85.5mg を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、メタノールを加えて洗浄、濾取して標記の化合物 155.1mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=689[M+1]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ = 1.41 (9H, s), 1.48-1.62 (2H, m), 1.63-1.82 (2H, m), 2.99-3.10 (2H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 4.62 (2H, d, J =5.9Hz), 4.81 (2H, d, J =5.9Hz), 5.00 (2H, s), 7.28-7.39 (6H, m), 7.40 (1H, d, J =7.3Hz), 7.45-7.49 (1H, m), 7.49-7.61 (7H, m), 7.86 (1H, d, J =8.1Hz), 7.95-7.98 (1H, m), 8.07 (1H, d, J =7.1Hz), 8.15 (1H, d, J =8.1Hz), 8.24 (1H, d, J =8.1Hz), 8.59 (1H, br), 8.67 (1H, d, J =7.8Hz).

実施例 37-2 : N^{α} -4-(N -2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル- N^{δ} -Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XXIV-1)の合成

実施例 37-1 で得られた化合物 149.6mg をメタノール 1.5ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 1.5ml を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した。この化合物 70.0mg をメタノール 2.8ml に溶解し、トリエチルアミン 48.0 μ l 及び、2-ピリジンアルデヒド 12.0 μ l を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、減圧乾燥した後に無水メタノール 6.5ml を加えて 0°C に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 22.8mg を加えて、室温で 15 分間攪拌した。反応終了後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3.5g, クロロホルム/メタノール 20/1) によって精製し、標記の化合物 40.4mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 680 [$M+1$] $^{+}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ = 1.52-1.58 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.53-4.59 (1H, m), 4.81 (2H, d, J =4.9Hz), 4.99 (2H, s), 7.21-7.40 (7H, m), 7.44-7.52 (3H, m), 7.52-7.61 (6H, m), 7.78 (1H, td, J = 7.6, 1.7Hz), 7.86 (1H, d, J =8.1Hz), 7.95-7.98 (1H, m), 8.09 (1H, d, J =7.1Hz), 8.21 (1H, d, J =8.3Hz), 8.23 (1H, d, J =8.5Hz), 8.47 (1H, d, J =5.6Hz), 8.56 (1H, t, J =5.6Hz), 8.64 (1H, d, J =7.8Hz).

実施例 37-3 : (2S)-2-(4-(N -2-ピコリルアミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 38]の合成

実施例 37-2 で得られた化合物 32.7mg ををジオキサン/水 (=8/2) 溶液 1.5ml に溶解し、10%パラジウム-カーボン 32.4mg を加え、室温中水素雰囲気下で 24 時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過によって除去し、減圧下で溶媒を

留去し、粗製物 24.9mg を得た。これをメタノール 0.5ml に溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 7.9mg 及び、水素化シアノホウ素ナトリウム 4.7mg を加え、酢酸 7 滴を加えて pH を 4~5 付近に調整した。室温で 15.5 時間攪拌し、反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g, クロロホルム/メタノール=10/2)によって精製した後に 1 mol/l 塩酸を加え濃縮、減圧乾燥することにより標記の化合物 9.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=677 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.62-2.01$ (7H, m), $2.30-2.40$ (1H, m), $2.78-2.88$ (2H, m), $2.95-3.03$ (1H, m), $3.04-3.22$ (1H, m), 4.47 (3H, m), $4.61-4.70$ (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.83 (1H, d, $J=15.6, 5.6\text{Hz}$), 4.85 (1H, dd, $J=15.6, 5.6\text{Hz}$), $7.37-7.42$ (1H, m), $7.47-7.51$ (2H, m), $7.52-7.64$ (5H, m), $7.67-7.73$ (3H, m), 7.80 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.93 (1H, td, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), $8.07-8.13$ (1H, m), $8.26-8.33$ (2H, m), 8.49 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.76 (1H, brs), 8.87 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.10 (2H, br), 9.80 (2H, br).

実施例 38 : (2S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 39] の製造

実施例 38-1 : N^{α} -4-(アミノメチル)ベンゾイルアミノ- N^{δ} -Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 XXIII-1] の合成

実施例 29-1 で得られた化合物 351.2mg をクロロホルム 5ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5ml を加えた。15 分後、反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=5/1)により精製し、標記の化合物 363.7mg を淡褐色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=539 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.42-1.56$ (2H, m), $1.70-1.84$ (2H, m), $2.96-3.06$ (2H, m), $4.08-4.13$ (2H, m), $4.48-4.53$ (1H, m), $4.74-4.79$ (2H, m), 4.98 (2H, s), $7.26-7.37$ (6H, m), $7.45-7.50$ (2H, m), $7.51-7.58$ (4H, m), $7.84-7.88$ (1H, m), $7.92-7.98$ (3H, m), $8.05-8.09$ (1H, m), 8.20 (2H, br), $8.52-8.59$ (2H, m).

実施例 38-2 : N^α-(4-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)-N^δ-Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XXIV-2)の合成

実施例 38-1 で得られた化合物 107.2mg をメタノール 5ml に溶解し、トリエチルアミン 28 μl、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 19mg を加え、2 日間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム 23mg を加えた。20 分後、反応液にシリカゲルを少量加え、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g, クロロホルム/メタノール=5/1)により精製し、標記の化合物 72.2mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=619 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.41-1.58 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 4.48-4.53 (1H, m), 4.75 (2H, d, J=5.6Hz), 4.98 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.26-7.38 (6H, m), 7.42-7.48 (4H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.82-7.90 (3H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.04-8.08 (1H, m), 8.44 (1H, d, J=8.1Hz), 8.51 (1H, t, J=5.7Hz).

実施例 38-3 : (2S)-2-(4-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 39] の合成

実施例 38-2 で得られた化合物 71.1mg をジオキサン 2.8ml、水 0.7ml に溶解し、5%Pd-C35mg を加えた。反応液を水素置換し、22 時間後、反応液をグラスフィルターG4 により濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をメタノール 3.2ml に溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 21mg、トリエチルアミン 28 μl を加えた。19 時間後、反応液に水素化ホウ素ナトリウム 15mg を加えた。15 分後、反応液にシリカゲルを少量加え濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製し、得られた残渣をメタノール溶液として活性炭を少量加えた。活性炭を濾別し、濾液を濃縮して得られた黄色シロップに、1 mol/l 塩酸を加え濃縮し、メタノール共沸し、減圧乾燥し、標記の化合物の塩酸塩 21.7mg を黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=616 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ = 1.68-2.03 (5H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.50-2.63 (2H, m), 2.92-3.17 (2H, m), 4.36-4.47 (3H, m), 4.48-4.60 (3H, m), 4.76 (2H, d, J= 5.4Hz), 7.

34-7.40 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.50-7.56 (3H, m), 7.65-7.75 (5H, m), 7.82-7.89 (1H, m), 7.93-8.08 (4H, m), 8.46 (1H, t, J= 4.6Hz), 8.59-8.72 (2H, m), 9.06 (1H, br).

実施例 39 : (S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 40] の製造

実施例 39-1 : N^α-4-(アミノメチル)ナフトイルアミノ-N^δ-Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XXIII-2)の合成

実施例 37-1 で得られた化合物 291.0mg をクロロホルム 4.4ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 4.4ml を加えた。1 時間後、反応液を濃縮、メタノール共沸し、減圧乾燥して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=10/1)により精製し、標記の化合物 306.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=589 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ =1.49-1.64 (2H, m), 1.67-1.83 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 4.57-4.63 (3H, m), 4.79-4.86 (2H, m), 5.00 (2H, s), 7.28-7.39 (5H, m), 7.48 (1H, d, J=7.1, 8.1Hz), 7.52-7.71 (6H, m), 7.87 (1H, d, J=8.1Hz), 7.95-8.00 (1H, m), 8.08-8.13 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=8.5Hz), 8.27 (1H, d, J=8.5Hz), 8.30-8.40 (2H, br), 8.62 (1H, t, J=5.8Hz), 8.77 (1H, d, J=7.8Hz).

実施例 39-2 : N^α-4-(イミダゾール-2-イルメチルアミノメチル)ナフトイルアミノ-N^δ-Cbz-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミドの(化合物 XXIV-3)合成

実施例 39-1 で得られた化合物 304.0mg をメタノール 9ml に溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 55mg を加え、3 日間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム 59mg を加えた。1 時間後、反応液にシリカゲルを少量加え、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=10/1)により粗精製し、標記の化合物 204.4mg を淡黄色固体として得た。

実施例 39-3 : N^α-4-(イミダゾール-2-イルメチルアミノメチル)ナフトイルアミノ-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XXV-1)の合成

実施例 39-2 で得られた化合物 70.0mg にトリフルオロ酢酸 1.75ml、チオアニソール 0.49ml、*m*-クレゾール 0.44ml の混合溶液を加えた。30 分後反応液を濃縮し、水を加え、少量の塩酸で酸性とした。水溶液をクロロホルムで洗浄した後、水層を濃縮し、標記の化合物 112.5mg を白色固体として得た。

実施例 39-4 : (S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 40] の合成

実施例 39-3 で得られた化合物 56mg をメタノール 1.4ml に溶解し、ピリジン-2-アルデヒド 7 μ l、トリエチルアミン 11 μ l を加え、17.5 時間後、反応液に水素化ホウ素ナトリウム 6mg を加えた。2 時間攪拌後、反応液に少量のシリカゲルを加え濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製し、得られた標記の化合物に 1 mol/l 塩酸を加え、濃縮乾固し、標記の化合物の塩酸塩 8.3mg を淡褐色固体として得た。
MS (FAB, Pos.) : $m/z=626[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ =1.78-1.97 (4H, m), 2.47-2.60 (4H, m), 3.00-3.12 (2H, m), 4.31 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.57-4.67 (3H, m), 4.78-4.90 (3H, m), 7.44-7.78 (12H, m), 7.74-8.00 (4H, m), 8.10-8.14 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.73 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.29 (2H, br).

実施例 40 : (2S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 41] の製造

実施例 39-4 で得られた化合物 13.7mg をメタノール 0.69ml に溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 5.7mg、酢酸 69 μ l、水素化シアノホウ素ナトリウム 4.8mg を加えた。2 日間後、反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製し、得られた残渣に 1 mol/l 塩酸を加え、濃縮乾固し、標記の化合物 8.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=666[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ = 1.74-2.08 (8H, m), 2.79-2.88 (2H, m), 2.94-3.19 (2H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 4.57-4.69 (3H, m), 4.79-4.90 (4H, m), 7.37-7.77 (12H, m), 7.79-7.91 (2H, m), 7.96-8.00 (1H, m), 8.09-8.13 (1H, m), 8.28-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, d, J = 4.6Hz), 8.70-8.77 (1H, m), 8.87 (1H, d, J = 7.1Hz), 9.08 (2H, brs).

実施例 41 : (S)-2-((4-グアニジノメチル)ベンゾイル)-5-(N-2-ピコリルアミノ)-吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 42] の製造

実施例 41-1 : 4-(N-Cbz アミノメチル)安息香酸 (化合物 XVII-4) の合成

市販の 4-アミノメチル安息香酸 5g を 1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 33ml に溶解し、室温攪拌下ベンジルククロホルメート 5.2ml と 1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 40ml を同時に徐々に加えた。3 時間後、反応液に 1 mol/l 塩酸を加え pH3 とし、析出物をガラスフィルター-G4 により濾別した。濾物を水洗し、ヘキサンで洗浄し、減圧乾燥して標記の化合物を白色固体として 8.162g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ = 4.26 (2H, d, J = 6.3Hz), 5.05 (2H, s), 7.30-7.40 (7H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.91 (1H, t, J = 6.3Hz).

実施例 41-2 : N $^\alpha$ -(4-(N-Cbz)アミノメチルベンゾイル)-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XX-1) の合成

実施例 23-2 で得られた化合物 350mg を DMF 7ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 265.0g, DMAP 169mg, 実施例 41-1 で得られた化合物 276.0mg を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去してクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、硫酸水素ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製した。このうち 130mg をメタノール 2.6ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 2.6ml を加えて室温で 70 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥することによって標記の化合物の塩酸塩 147mg を白色固体として得た。

実施例 41-3 : (S)-2-((4-(N-Cbz)アミノメチルベンゾイル)アミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XXI-4-1) の合成

実施例 41-2 で得られた化合物 0.15g をメタノール 3.0ml に溶解し、2-ピリジンアルデヒド 0.02g、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.04g、トリエチルアミン 0.02g を加えた。反応液の液性を酢酸を用いておよそ pH5 に調整し、室温で 48 時間攪拌の後、反応液を濃縮乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (15g, クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、標記の化合物 0.05g を無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos) : $m/z=630 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500Mz, DMSO- d_6) : $\delta=1.52-1.62$ (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 2.64 (2H, m), 3.90 (2H, brs), 4.26 (2H, d), 4.49 (1H, m), 4.75 (2H, m), 5.05 (2H, s), 7.27 (2H, m), 7.33 (2H, d), 7.36 (4H, m), 7.38 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.75 (1H, m), 7.84 (3H, m), 8.05 (1H, m), 8.50 (1H, m), 8.53 (2H, m).

実施例 41-4 : (S)-2-((4-(N-Cbz) アミノメチルベンゾイル) アミノ)-5-(N-Boc-2-ピコリルアミノメチル) 吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XXI-4-2) の合成

実施例 41-3 で得られた化合物 0.05g を DMF 1.0ml、トリエチルアミン 0.01g に溶解させ、室温下滴下し、1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮乾燥し、残渣にクロロホルムを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。有機層を濃縮、乾燥し、カラムクロマトグラフィー (6g, クロロホルム/メタノール=30/1) で精製し、標記の化合物 0.04g を無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos) : $m/z=730 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500Mz, DMSO- d_6) : $\delta=1.24$, 1.35 (9H, 2s), 1.50 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.73 (2H, m), 3.21 (1H, m), 3.32 (1H, brs), 4.25 (2H, d), 4.36, 4.40 (2H, 2s), 4.48 (1H, m), 4.73 (2H, d), 5.05 (2H, s), 7.15 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.33 (3H, m), 7.37 (4H, m), 7.45 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.73 (1H, m), 7.84 (3H, m), 7.93 (2H, m), 8.47 (2H, m), 8.53 (1H, m).

実施例 41-5 : (S)-2-((4-アミノメチルベンゾイル) アミノ)-5-(N-Boc-2-ピコリルアミノメチル) 吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XXII-1) の合成

実施例 41-4 で得られた化合物 0.02g をメタノール 0.5ml に溶解させ、窒素雰囲気下 10%Pd-C 0.02g を添加し、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。反応終了

後、触媒を濾別し、溶媒を濃縮、真空乾燥して標記の化合物 0.01g を無色油状物として得た。

実施例 41-6 : (S)-2-((4-グアニジノメチルベンゾイル)アミノ)-5-(2-ピコリルアミノメチル)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 42] の合成

実施例 41-5 で得られた化合物 0.01g を DMF 0.3ml に溶解させ、ジメチルピラゾールカルボキシアミジン硝酸塩 0.01g を加え、トリエチルアミンで pH を 8 とし、3 日間攪拌した。反応液を濃縮した後、クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を減圧下、濃縮乾燥し、カラムクロマトグラフィー (5g、クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) で精製し、0.01g を白色泡状物として得た。これをメタノール 0.3ml に溶解し、室温下 4mol/l 塩酸/ジオキサン 0.3ml を滴下しそのまま 3 時間攪拌した。反応液は減圧下濃縮乾燥し、反応粗体 0.01g を得た。カラムクロマトグラフィー (0.5g、クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) で精製し 1 mol/l 塩酸を加えて濃縮し、標記の化合物の塩酸塩 0.01g を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos) : $m/z=538[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.75-1.87$ (4H, m), 2.98 (2H, brs), 4.29 (2H, s), 4.46 (2H, d), 4.55 (1H, m), 4.76 (2H, d), 7.40-7.45 (5H, m), 7.50-7.59 (3H, m), 7.84-7.90 (2H, m), 7.93-7.97 (3H, m), 8.06 (1H, m), 8.61 (1H, m), 8.66 (1H, brs), 9.22 (2H, brs).

実施例 42 : N^α -(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 43] の製造

実施例 42-1 : N^α -Fmoc- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XXVII-1) の合成

市販の N^α -Fmoc- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン 301.4mg を DMF 6.0ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 132.1mg 及び HOBt 90.3mg を加え、溶解させた。この溶液に 1-ナフタレンメチルアミン 98.0 μ l を加えて室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g、クロロホルム/メタノール=20/1) によって精製し、標記の化合物 259.7mg を白色泡状物として得た。

MS (Fab, pos.) : $m/z=788[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (6H, s), 1.4-1.5 (2H, m), 1.6-1.7 (3H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.50 (2H, t, J =6.8Hz), 3.0-3.2 (2H, m), 4.00 (1H, t, J =7.1Hz), 4.21 (2H, d, J =7.1Hz), 4.2-4.3 (1H, m), 4.69 (1H, dd, J =13.4, 5.3Hz), 4.81 (1H, dd, J =13.4, 5.3Hz), 5.9-6.2 (3H, brs), 6.04 (1H, brs), 7.15-7.5 (11H, m), 7.65 (1H, d, J =8.1Hz), 7.70 (2H, d, J =7.6Hz), 7.91 (1H, d, J =7.8Hz).

実施例 42-2 : N^α -(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XXIX-1)の合成

実施例 42-1 で得られた化合物 200mg を DMF 4.0ml に溶解し、ジエチルアミン 0.4ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥した。これを DMF 4ml に溶解し、WSCl86.3mg、HOBt51.5mg、実施例 1-2 で得られた化合物 131.2mg を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g、クロロホルム/メタノール=25/1)によって精製し、標記の化合物 127.1mg を白色抱状物として得た。

MS (Fab, pos.) : m/z = 904 $[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (6H, s), 1.43 and 1.45 (9H, brs), 1.4-1.5 (2H, m), 1.77 (2H, t, J =6.8Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.56 (2H, t, J =6.8Hz), 3.1-3.2 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 4.44 (1H, brs), 4.48 (1H, brs), 4.56 (2H, brs), 4.70 (1H, dd, J =15.4, 5.8Hz), 4.88 (1H, dd, J =15.4, 5.8Hz), 5.9-6.2 (3H, brs), 7.1-7.35 (6H, m), 7.35-7.45 (4H, m), 7.64 (1H, td, J =7.6, 1.7Hz), 7.65-7.75 (3H, m), 7.8 (1H, m), 7.95 (1H, d, J =5.6Hz), 8.52 (1H, brs).

実施例 42-3 : N^α -(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 43] の合成

実施例 42-2 で得られた化合物 90.2mg をクロロホルム 0.45ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.45ml を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g、クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製し、1mol/l 塩酸水溶液を加えて、共沸し、標記の化合物の塩酸塩 16.4mg を白色固体として得た。

MS (Fab, pos.) : m/z = 538 $[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.4-1.6 (2H, m), 1.7-1.8 (1H, m), 1.8-1.9 (1H, m), 3.1

-3.2 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.54 (2H, dd, J=14.0, 5.6Hz), 4.77 (2H, d, J=5.6Hz), 7.4-7.7 (11H, m), 7.8-8.1 (7H, m), 8.4-8.55 (3H, m), 9.5-9.7 (2H, brs).

実施例 43 : N^o-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 44]の製造

実施例 43-1 : メチル 4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)-1-ナフタレンカルボン酸(化合物 VI-8)の合成

実施例 17-3 で得られた化合物 1.500g を DMF 30ml に溶解し、炭酸カリウム 750.9mg、2-ピコリルアミン 1.63ml を加え、室温で 12 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を濃縮しクロロホルムに溶解し、蒸留水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥して粗製物 1.87g を橙色油状物として得た。これを DMF 30ml に溶解し、トリエチルアミン 1.5ml 及びジ t-ブチルジカルボネート 1.85ml (8.06mmol) を加え、室温で 22 時間撹拌した。反応終了後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100g, ヘキサン/酢酸エチル=3/2)によって精製し、標記の化合物 1.60g を黄色粘稠油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=407 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ = 1.45 (9H, s), 4.00 (3H, s), 4.43 and 4.61 (2H, 2s), 5.04 and 5.11 (2H, 2s), 7.10-7.33 (2H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.52-7.65 (3H, m), 8.00-8.23 (2H, m), 8.51 (1H, d, J=4.4Hz), 8.91-8.96 (1H, m).

実施例 43-2 : 4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)-1-ナフタレンカルボン酸(化合物 VII-11)の合成

実施例 43-1 で得られた化合物 1.60g を THF 16ml 及びメタノール 16ml に溶解し、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 16ml を加えて室温で 16 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、蒸留水に溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液で酸析した。析出した固体を濾取、乾燥することにより標記の化合物 1.3537g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=393 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.33 and 1.37 (9H, 2s), 4.41 and 4.51 (2H, 2s), 5.02 and 5.07 (2H, 2s), 7.19-7.28 (2H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.62 (1H, td, J=6.9, 1.4Hz), 7.67 (1H, td, J=6.9, 1.4Hz), 7.75 (1H, td, J=7.6, 1.8Hz), 8.09-8.23 (2H, m), 8.51 (1H, b

rs), 8.91 (1H, d, J=7.8Hz).

実施例 43-3 : N^α-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)-N^ε-Pmc-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XXIX-2)の合成

実施例 42-1 で得られた化合物 253.4mg を DMF 5ml に溶解し、ジエチルアミン 0.5ml を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを DMF 5ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 91.8mg, HOBt 54.1mg 及び実施例 43-2 で得られた化合物 141.2mg を加えて室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで洗浄した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g, クロロホルム/メタノール=30/1)によって精製し、標記の化合物 252.5mg を黄色粘稠油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=954 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ = 1.28 (6H, s), 1.44 and 1.49 (9H, 2s), 1.52-1.65 (2H, m), 1.70-1.82 (3H, m), 1.83-1.98 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.44 and 2.45 (6H, 2s), 2.54 (2H, t, J=6.6Hz), 3.10-3.33 (2H, m), 4.37 and 4.51 (2H, 2s), 4.69-4.91 (3H, m), 4.96 and 5.00 (2H, 2s), 6.14 (3H, br), 7.08-7.16 (2H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.37-7.57 (6H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.1Hz), 7.77-7.82 (1H, m), 7.97 (1H, br), 8.10-8.21 (2H, m), 8.49 (1H, br).

実施例 43-4 : N^α-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 44]の合成

実施例 43-3 で得られた化合物 119.7mg をクロロホルム 1.2ml に溶解し、0℃に冷却してトリフルオロ酢酸 1.2ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製し、フラクションを濃縮した。これを 1 mol/l 塩酸水溶液に溶解し、濃縮し、水で共沸した後、固体をエーテルで洗浄して標記の化合物 25.5mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=588 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.53-1.70 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 3.09-3.20 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.55-4.70 (1H, m), 4.78 (2H, s), 4.80-4.95 (2H, m)

), 6.8 (1H, br), 7.40 (2H, br), 7.46-7.50 (2H, m), 7.54-7.64 (5H, m), 7.67-7.72 (2H, m), 7.80 (2H, d, J=7.3Hz), 7.87 (1H, d, J=8.3Hz), 7.93 (1H, td, J=7.8, 1.7Hz), 7.96-7.99 (1H, m), 8.11-8.13 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.5Hz), 8.30 (1H, d, J=8.5Hz), 8.71 (1H, d, J=4.9Hz), 8.74 (1H, t, J=5.9Hz), 8.85 (1H, d, J=7.8Hz), 9.84 (2H, br).

実施例 44 : N^α-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 45] の製造

実施例 44-1 : N^α-(4-((N-Boc-N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイル)-N^ε-Pmc-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XXIX-3) の合成

実施例 42-1 で得られた化合物 110.0mg を DMF 2.2ml に溶解し、ジエチルアミン 0.22ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを DMF 2ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 40.0mg, HOBt 22.5mg 及び実施例 17-4 で得られた化合物 53.3mg を加えて室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで洗浄した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7g, クロロホルム/メタノール=25/1) によって精製し、標記の化合物 59.7mg を黄色粘稠油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=943 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ=1.28 (6H, s), 1.49 (9H, s), 1.50-1.70 (2H, m), 1.76 (2H, t, J=6.8Hz), 1.70-1.81 (1H, m), 1.83-1.97 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.45 and 2.46 (6H, 2s), 2.55 (2H, t, J=6.6Hz), 3.08-3.30 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.70-4.80 (2H, m), 4.81-4.95 (3H, m), 6.17 (3H, br), 6.87 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=7.3Hz), 7.31 (1H, t, J=7.8Hz), 7.36-7.51 (7H, m), 7.65-7.78 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=8.1Hz), 7.80-7.83 (1H, m), 7.93-8.00 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=8.5Hz).

実施例 44-2 : N^α-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 45] の合成

実施例 44-1 で得られた化合物 53.7mg をクロロホルム 1ml に溶解し、0℃に冷却してトリフルオロ酢酸 1ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ー (2.5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) によって精製し、フラクションを濃縮した。これを 1 mol/l 塩酸水溶液に溶解し、濃縮し、水で共沸した後に固体をエーテルで洗浄して標記の化合物 6.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=577 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): $\delta=1.53-1.70$ (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 4.55-4.62 (3H, m), 4.77-4.95 (4H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.54-7.65 (5H, m), 7.66 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.71 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.97-8.00 (1H, m), 8.09-8.12 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

実施例 45 : N^α -(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 46] の製造

実施例 45-1 : N^α -(2-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XXIX-4) の合成

実施例 42-1 で得られた化合物 116.8mg を DMF 2ml に溶解し、ジエチルアミン 0.2ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを DMF 2ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 44.5mg, HOBt 24.4mg 及び実施例 12-3 で得られた化合物 50.1mg を加えて室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで洗浄した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, クロロホルム/メタノール=15/1) によって精製し、標記の化合物 118.0mg を黄色粘稠油状物として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=905 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.23$ (6H, s), 1.31 (9H, s), 1.49-1.68 (2H, m), 1.73 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.69-1.79 (1H, m), 1.79-1.90 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.45 and 2.46 (6H, 2s), 2.55 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.99-3.12 (2H, m), 4.47-4.55 (1H, m), 4.52, 4.56, 4.60 and 4.65 (4H, 4s), 4.73 (1H, dd, $J=15.2, 5.6\text{Hz}$), 4.78 (1H, dd, $J=15.2, 5.6\text{Hz}$), 6.37 (2H, br), 6.67 (1H, br), 7.25-7.40 (3H, m), 7.45-7.47 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.78 (1H, td, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 7.82-7.86 (1H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 8.03-8.06 (1H, m), 8.21 (1H

, dd, J=8.3, 2.0Hz), 8.51 (1H, d, J=4.9Hz), 8.58 (1H, br), 8.73 (1H, d, J=7.1Hz), 8.98-8.99 (1H, m).

実施例 45-2 : N^α-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 46]の合成

実施例 45-1 で得られた化合物 45.0mg をクロロホルム 0.5ml に溶解し、0℃に冷却してトリフルオロ酢酸 0.5ml を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製し、フラクションを濃縮した。これを 1 mol/l 塩酸水溶液に溶解し、濃縮し、水で共沸した後、固体をエーテルで洗浄して標記の化合物 10.1mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=539 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.48-1.64 (2H, m), 1.78-1.95 (2H, m), 3.09-3.19 (2H, m), 4.43 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.50-4.58 (1H, m), 4.77 (1H, d, J=5.6Hz), 6.90 (2H, br), 7.40 (1H, br), 7.45-7.50 (3H, m), 7.52-7.57 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=8.1Hz), 7.78-7.88 (2H, m), 7.91 (1H, td, J=7.6, 1.7Hz), 7.92-7.98 (1H, m), 8.05-8.10 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=7.1Hz), 8.66 (1H, d, J=4.9Hz), 8.98 (1H, br), 9.14 (1H, br), 9.83 (2H, br).

実施例 46 : N^α-(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)チオフェン-2-イルカルボニル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド[化合物 No. 47]の製造

実施例 46-1 : N^α-(5-(N-Boc-N-2-ピコリル)アミノメチルチオフェン-2-イルカルボニル)-N^ε-Pmc-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XXIX-5)の合成

実施例 42-1 で得られた化合物 199.5mg を DMF 4ml に溶解し、ジエチルアミン 0.4ml を加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを DMF 2ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 72.9mg, HOBt 40.4mg 及び実施例 14-2 で得られた化合物 93.0mg を加えて室温で17時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで洗浄した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=30/1)によって精製し、標記の化合物 142.1mg (を淡黄色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=910[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.2-1.6$ (2H, m), 1.23 (6H, s), 1.30 and 1.47 (9H, 2s), 1.63-1.82 (2H, m), 1.73 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.54 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.99-3.10 (2H, m), 4.38-4.45 (3H, m), 4.58 and 4.65 (2H, 2s), 4.73 (1H, dd, $J=15.1, 5.4\text{Hz}$), 4.76 (1H, dd, $J=15.1, 5.4\text{Hz}$), 6.39 (2H, brs), 6.68 (1H, brs), 7.00 (1H, d, $J=12.9\text{Hz}$), 7.18-7.24 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.74 (1H, m), 7.77 (1H, td, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 7.83-7.86 (1H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.51-8.58 (3H, m).

実施例 46-2 : N^α -(5-(N-2-ピコリルアミノメチル)チオフェン-2-イルカルボニル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 47] の合成

実施例 46-1 で得られた化合物 121.6mg をクロロホルム 1ml に溶解し、0°C に冷却してトリフルオロ酢酸 1ml を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) によって精製し、フラクションを濃縮した。これを 1 mol/l 塩酸水溶液に溶解し、濃縮し、水で共沸した後に固体をエーテルで洗浄して標記の化合物 51.6mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=544[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.42-1.61$ (2H, m), 1.74-1.90 (2H, m), 3.05-3.19 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.43-4.51 (3H, m), 4.75 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.80-7.10 (2H, brs), 7.32-7.60 (1H, brs), 7.36 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.43-7.52 (4H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.82-7.89 (2H, m), 7.92 (1H, td, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 7.93-7.96 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 8.05-8.08 (1H, m), 8.66 (1H, dd, $J=4.9, 1.7\text{Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.81 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.94 (2H, brs).

実施例 47 : N^α -(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン 2-(3-インドリル)エチルアミド [化合物 No. 48] の製造

実施例 47-1 : N^α -Fmoc- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン 2-(3-インドリル)エチルアミド (化合物 XXVII-2) の合成

市販の N^{α} -Fmoc- N^{ϵ} -Pmc-L-アルギニン 2.000g、トリプタミン 0.798g および HOBt 0.673g の無水 DMF 20ml 溶液に、WSCl 塩酸塩 0.954g を加えて 16 時間攪拌したのち、溶媒を留去した。残渣をクロロホルム 20ml に溶解して 1mol/l 塩酸 30ml と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (75g, 2%メタノール/クロロホルム) で精製することにより、標記の化合物 1.606g を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (6H, s), 1.24-1.29 (2H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.55-1.65 (1H, m), 1.74 (2H, t, J =6.8Hz), 2.09 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.55-2.58 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.91 (3H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.08 (1H, t, J =6.8Hz), 4.25-4.32 (2H, m), 5.8-5.9 (1H, bs), 6.0-6.1 (2H, bs), 6.6-6.7 (1H, bs), 6.95 (1H, s), 7.01 (1H, t, J =7.3Hz), 7.10 (1H, t, J =3.1Hz), 7.21-7.32 (4H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.50 (2H, d, J =8.3Hz), 7.52 (1H, d, J =7.6Hz), 7.73 (2H, d, J =7.6Hz), 8.64 (1H, s).

実施例 47-2 : N^{α} -(4-(N -Boc- N -イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)- N^{ϵ} -Pmc-L-アルギニン 2-(3-インドリル)エチルアミド(化合物 XXIX-6)の合成

実施例 47-1 で得られた化合物 0.322g を無水 DMF 10ml に溶解させ、ジエチルアミン 0.059g を添加して 2.5 時間攪拌したのち溶媒留去した。これに実施例 17-4 で得られた化合物 0.153g と HOBt 0.0595g を加えて、無水 DMF 10ml に溶解させた後、WSCl 塩酸塩 0.084g を加えて 12 時間攪拌した。反応液に水 0.5ml を加えた後、濃縮し、クロロホルム 5ml を添加して、0.25mol/l 塩酸 4ml・飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 4ml で洗浄後、珪藻土カラムで処理し、溶媒留去した。得られた混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 0-6%メタノール/クロロホルム) で精製することにより、標記の化合物 0.0579g を白色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.23-1.38 (1H, m), 1.29 (6H, s), 1.45-1.75 (2H, m), 1.52 (9H, s), 1.78 (2H, t, J =6.6Hz), 1.78-1.88 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.60 (2H, t, J =6.8Hz), 2.90-3.00 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.44-3.54 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.58-4.65 (1H, m), 4.85 (1H, m), 4.93 (1H, d, J =15.9Hz)

, 6.05–6.12 (1H, bs), 6.12–6.20 (1H, bs), 6.80–6.96 (2H, bs), 6.99 (1H, s), 7.05 (1H, d t, 1.5Hz, 9.3Hz), 7.13 (1H, t, J=7.3Hz), 7.21 (1H, d, J=6.3Hz), 7.34 (2H, d, J=7.8Hz), 7.44–7.52 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=7.3Hz), 7.97 (1H, d, J=7.3Hz), 8.23 (1H, d, J=7.6Hz).

実施例 47-3 : N^α-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン 2-(3-インドリル)エチルアミド[化合物 No. 48]の合成

実施例 47-2 で得られた化合物 0.0499g のクロロホルム 1ml 溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸 0.5ml を滴下した。室温下 5 時間攪拌したのち、溶媒留去し、1mol/l 塩酸 3ml 及びクロロホルム 2ml を添加し、水相を分離してクロロホルム 2ml で洗浄し溶媒留去した。得られた残渣に、1mol/l 塩酸メタノール溶液を添加して溶媒留去し、水 0.25ml およびアセトン 5ml を加えて、発生した固形物を収集し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5g, クロロホルム/メタノール/32%酢酸水溶液=7/3/0.5)で精製した。得られた油状物を 1mol/l 塩酸 1ml に溶解し、溶媒留去したのち、メタノールに溶解させて、酢酸エチルを添加して析出させ、溶媒留去・真空乾燥させることにより、標記の化合物の塩酸塩 0.0040g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=580[M+1]⁺

実施例 48 : N^α-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド[化合物 No. 49]の製造

実施例 48-1 : N^α-Fmoc-N^ε-Pmc-L-アルギニン (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド(化合物 XXVII-3)の合成

市販の N^α-Fmoc-N^ε-Pmc-L-アルギニン 1.334g、(S)-1-(1-ナフチル)エチルアミン 0.568g および HOBt 0.449g の無水 DMF 13ml 溶液に、WSCl 塩酸塩 0.636g を加えて 16 時間攪拌したのち、溶媒を留去した。残渣をクロロホルム 20ml に溶解して 1mol/l 塩酸 30ml と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50g, 2%メタノール/クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物 1.949g を無色油状物として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ = 1.26 (3H, s), 1.27 (3H, s, Hz), 1.26–1.42 (2H, m), 1.43–1.

55 (1H, m), 1.58 (3H, d, J=6.8Hz), 1.75 (2H, t, J=6.6Hz), 2.07 (3H, s,), 2.51 (3H, s,), 2.52 (3H, s,), 2.57 (2H, t, J=6.8Hz), 3.00-3.10 (2H, m), 4.10 (1H, t, J=7.3Hz), 4.25-4.55 (3H, m), 5.65-5.70 (1H, bs), 5.70-5.80 (1H, bs), 5.91 (1H, d, J=8.5Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.35-7.45 (5H, m), 7.28-7.45 (3H, m), 7.70 (1H, d, J=8.3Hz), 7.74 (2H, d, J=7.6Hz), 7.80 (1H, d, J=8.3Hz), 7.88-7.98 (1H, bs).

実施例 48-2 : N^α-(4-(N-Boc-N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-N^ε-Pmc-L-アルギニン (1' S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド(化合物 XX IX-7)の合成

実施例 48-1 で得られた化合物 0.326g を無水 DMF10ml に溶解させ、ジエチルアミン 0.0604g を添加して 2.5 時間撹拌したのち溶媒留去した。これに実施例 17-4 で得られた化合物 0.157g と HOBt 0.0610g を加えて、無水 DMF10ml に溶解させた後、WSCl 塩酸塩 0.0861g を加えて 12 時間撹拌した。反応液に水 0.5ml を加えた後、濃縮し、クロロホルム 5ml を添加して、0.25mol/l 塩酸 4ml・飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 4ml で洗浄後、珪藻土カラムで処理し、溶媒留去した。得られた混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g, 0-6%メタノール/クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物 0.0672g を白色泡状物として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ=1.25-1.36 (1H, m), 1.29 (6H, s), 1.48 (9H, s), 1.60 (3H, d, J=6.8Hz), 1.77 (2H, t, J=6.6Hz), 2.07 (3H, s), 2.49 (6H, s), 2.58 (2H, t, J=6.6Hz), 3.00-3.30 (2H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 4.72-4.82 (1H, m), 4.85-4.95 (2H, m), 5.80-5.90 (1H, m), 6.05-6.15 (1H, bs), 6.15-6.25 (2H, bs), 6.82-7.00 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.38 (2H, t, J=7.8Hz), 7.30-7.60 (5H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.83 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.94-8.06 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=7.6Hz).

実施例 48-3 : N^α-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン (1' S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド[化合物 No. 49]の合成

実施例 48-2 で得られた化合物 0.172g のクロロホルム 1.7ml 溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸 1.7ml を添加して、室温下 5 時間撹拌したのち、溶媒留去した。濃縮物に 1mol/l 塩酸 5ml およびクロロホルム 3ml を添加し、水相を分離してクロロホルム 3ml で洗浄して、溶媒留去したのち、1mol/l 塩酸メタノール溶液を

加えて溶媒留去した。得られた油状物を水 0.5ml に溶解させて、アセトン 5ml を添加して発生した固形物を遠心分離したのち上清を除き、溶媒留去した。得られた固形物を 1mol/l 塩酸 1ml に溶解して溶媒留去し、メタノールに溶解させたのち、酢酸エチルを添加することにより固形物を析出させ、溶媒留去して、標記の化合物の塩酸塩 0.0891g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 591 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta =$ 1.50-1.63 (2H, m) 1.56 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.64-1.76 (1H, m) 1.78-1.86 (1H, m) 3.08-3.18 (2H, m) 4.58-4.65 (3H, m), 4.82 (2H, s), 5.78 (1H, quint, $J=7.3\text{Hz}$), 7.28-7.71 (9H, m) 7.74 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

実施例 49 : N^α -(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン (1'R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド[化合物 No. 50]の製造

実施例 49-1 : N^α -Fmoc- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン (1'R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド(化合物 XXVII-4)の合成

市販の N^α -Fmoc- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン 2.00g、(R)-1-(1-ナフチル)エチルアミン 0.853g および HOBt 0.674g の無水 DMF 20ml 溶液に、WSCl 塩酸塩 0.954g を加えて 16 時間攪拌したのち、溶媒を留去した。残渣をクロロホルム 20ml に溶解して 1mol/l 塩酸 30ml と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, 2%メタノール/クロロホルム) で精製することにより、標記の化合物 1.122g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$ 1.26 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.45-1.78 (3H, m), 1.56 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.75 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.80-1.90 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.52-2.57 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.2-3.3 (1H, m), 4.04 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.18-4.28 (3H, m), 5.81 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.9-6.0 (1H, bs), 6.0-6.1 (2H, bs), 7.18-7.55 (10H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.72 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例 49-2 : N^α-(4-(N-Boc-N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-N^ε-Pmc-L-アルギニン (1' R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド(化合物 XXIX-8)の合成

実施例 49-1 で得られた化合物 0.326g を無水 DMF10ml に溶解させ、ジエチルアミン 0.0604g を添加して 2.5 時間攪拌したのち溶媒留去した。これに実施例 17-4 で得られた化合物 0.157g と HOBt 0.0610g を加えて、無水 DMF10ml に溶解させた後、WSCl 塩酸塩 0.0861g を加えて 12 時間攪拌した。反応液に水 0.5ml を加えた後、濃縮し、クロロホルム 5ml を添加して、0.25mol/l 塩酸 4ml・飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 4ml で洗浄後、珪藻土カラムで処理し、溶媒留去した。得られた混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g, 0-6%メタノール/クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物 0.0780g を白色泡状物として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ=1.22-1.32(1H, m), 1.29(3H, s), 1.48(9H, s), 1.40-1.70(2H, m), 1.60(3H, d, J=6.8Hz), 1.77(2H, t, J=6.8Hz), 1.85-2.00(1H, m), 2.08(3H, s), 2.50(3H, s), 2.52(3H, s), 2.57(2H, t, J=6.8Hz), 3.06-3.26(2H, m), 4.23(2H, s), 4.62-4.72(2H, m), 4.80-4.95(2H, m), 5.80-5.90(1H, m), 6.08-6.18(1H, bs), 6.80-6.98(2H, bs), 7.12(1H, d, J=7.1Hz), 7.29(1H, t, J=7.8Hz), 7.30-7.46(5H, m), 7.52(1H, d, J=7.3Hz), 7.67(1H, d, J=8.3Hz), 7.79(1H, d, J=7.6Hz), 7.94(1H, d, J=9Hz), 8.02-8.12(2H, m).

実施例 49-3 : N^α-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン (1' R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド[化合物 No. 50]の合成

実施例 49-2 で得られた化合物 0.1328g のクロロホルム 1.3ml 溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸 1.3ml を添加して室温下 5 時間攪拌したのち、溶媒留去した。濃縮物に 1mol/l 塩酸 5ml およびクロロホルム 3ml を添加し、水相を分離してクロロホルム 3ml で洗浄して、溶媒留去したのち、1mol/l 塩酸メタノール溶液を加えて溶媒留去した。得られた油状物を水 0.25ml に溶解させて、アセトン 5ml を添加して発生した固形物を遠心分離したのち上清を除き、溶媒留去した。得られた固形物を 1mol/l 塩酸 1ml に溶解して溶媒留去し、メタノールに溶解させた

のち、酢酸エチルを添加して固形物を析出させ、溶媒留去することにより、標記の化合物の塩酸塩 0.0891g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=591 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=1.55$ (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), $1.50-1.70$ (2H, m), $1.70-1.80$ (1H, m), $1.80-1.90$ (1H, m), 3.18 (2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), $4.58-4.64$ (3H, m), 4.83 (2H, s), 5.75 (1H, quint., $J=7.1\text{Hz}$), $7.46-7.72$ (9H, m), 7.78 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), $7.94-7.97$ (1H, m), $8.14-8.17$ (1H, m), 8.19 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.80 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例 50 : N^α -(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン 4-ヘキサデシルアミノベンジルアミド [化合物 No. 51] の製造

実施例 50-1 : N^α -Fmoc- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン 4-ヘキサデシルアミノベンジルアミド (化合物 XXVII-5) の合成

市販の N^α -Fmoc- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン 2.18g、4-ヘキサデシルアミノベンジルアミン 1.883g および HOBT 0.735g の無水 DMF 20ml 溶液に、WSCl 塩酸塩 1.040g を加えて 16 時間攪拌したのち、溶媒を留去した。残渣をクロロホルム 20ml に溶解して 1mol/l 塩酸 30ml と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, 2%メタノール/クロロホルム) で精製することにより、標記の化合物 1.321g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=0.88$ (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), $1.20-1.40$ (34H, m), $1.45-1.60$ (4H, m), 1.76 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.08 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.58 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), $3.10-3.20$ (1H, bs), $3.20-3.30$ (1H, bs), 4.10 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), $4.15-4.25$ (3H, m), 4.31 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), $5.90-6.00$ (1H, bs), $6.05-6.15$ (2H, bs), 6.46 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), $7.23-7.26$ (2H, m), 7.36 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

実施例 50-2 : N^α -(4-(N-Boc-N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン 4-ヘキサデシルアミノベンジルアミド (化合物 XXIX-9) の合成

実施例 50-1 で得られた化合物 0.397g を無水 DMF10ml に溶解させ、ジエチルアミン 0.0604g を添加して 2.5 時間攪拌したのち溶媒留去した。これに実施例 17-4 で得られた化合物 0.157g と HOBt 0.0610g を加えて、無水 DMF10ml に溶解させた後、WSCl 塩酸塩 0.0861g を加えて 12 時間攪拌した。反応液に水 0.5ml を加えた後、濃縮し、クロロホルム 5ml を添加して、0.25mol/l 塩酸 4ml・飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 4ml で洗浄後、珪藻土カラムで処理し、溶媒留去した。得られた混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g, 0-6%メタノール/クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物 0.164g を無色粘稠生物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20-1.40 (34H, m), 1.49 (9H, s), 1.45-1.70 (3H, m), 1.78 (H, , 6.6Hz), 2.08 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.10-3.25 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 4.20-4.35 (4H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 4.93 (2H, s), 6.16-6.26 (2H, bs), 6.49 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.85-6.95 (2H, bs), 7.06 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.30-7.50 (3H, m), 7.98 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例 50-3 : N^α -(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルナフトイル)-L-アルギニン 4-ヘキサデシルアミノベンジルアミド[化合物 No. 51]の合成

実施例 50-2 で得られた化合物 0.139g のクロロホルム 1.4ml 溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸 1.4ml を加えて室温下 5.5 時間攪拌したのち、溶媒留去した。濃縮物に 1mol/l 塩酸 5ml およびクロロホルム 3ml を添加し、水相を分離してクロロホルム 3ml で洗浄して、溶媒留去した。得られた油状物を 1mol/l 塩酸メタノール溶液に溶解させて溶媒留去したのち、水 0.25ml に溶解させて、アセトン 5ml を添加することにより発生した固形物を遠心分離により沈降させ、上清を除いて真空乾燥することにより、標記の化合物の塩酸塩 0.0846g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=766[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 0.85 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.18-1.40 (26H, m), 1.52-1.70 (4H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 4.33 (2H, s), 4.54 (1H, dd, $J=13.2, 7.6\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.8-7.6 (6H, m), 7.32 (2H, bs),

7.62-7.75 (4H, m), 7.78 (1H, t, J=5.6Hz), 7.82 (1H, d, J=7.3Hz), 8.28 (1H, dd, 8.6Hz, 1.0Hz), 8.31 (1H, d, J=7.8Hz), 8.68 (1H, bs), 8.84 (1H, d, J=7.6Hz).

実施例 51: N^ε-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノメチル)ベンゾイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 52] の製造

実施例 51-1: N^ε-(4-(N-Cbz アミノメチル)ベンゾイル)-N^ε-Pmc-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミドの(化合物 XXX-1)合成

実施例 42-1 で得られた化合物 2.187g、WSCl 0.95g、HOBt 0.67g を DMF33ml に溶解し、1-ナフタレンメチルアミン 0.51ml を加えた。18 時間後、反応液を濃縮し、1 mol/l 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残渣を DMF50ml に溶解し、ジエチルアミン 5ml を加えた。1 時間後、反応液を濃縮して得られた残渣を DMF40ml に懸濁し、WSCl 0.95g、DMAPO 0.60g、実施例 41-1 で得られた化合物 0.75g を加えた。3 日後、反応液を濃縮し、1 mol/l 塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(80g, クロロホルム/メタノール=20/1)により精製し、標記の化合物 2.47g を淡黄色固体として得た。

実施例 51-2: N^ε-(4-(アミノメチル)ベンゾイル)-N^ε-Pmc-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XXXI-1)の合成

実施例 51-1 で得られた化合物 407.3mg をエタノール 20ml に溶解し、10%Pd-C41mg を加えた。水素置換し、3 日間反応後、反応液をグラスフィルターでろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(12g, クロロホルム/メタノール=5/1)により精製し、標記の化合物 113.4mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=713 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ = 1.28 (6H, s), 1.45-1.95 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 3.08-3.19 (1H, m), 3.23-3.32 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.60-4.73 (2H, m), 4.83-4.92 (1H, m), 6.14-6.32 (2H, br), 7.20-7.47 (6H, m), 7.61-7

. 82 (4H, m), 7. 92-7. 99 (1H, m).

実施例 51-3 : N^α-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノメチル)ベンゾイル)-N^ε-(2, 2, 6, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-イルスルホニル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XXXII-1) の合成

実施例 51-2 で得られた化合物 109. 8mg をメタノール 2ml に溶解し、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オン 34mg、トリエチルアミン 21 μ l を加えた。4 時間後、反応液を濃縮し、再度メタノール 2ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 18mg を加えた。2 時間反応後、反応液に少量の水を加え、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, クロロホルム/メタノール=10/1) により精製し、標記の化合物 61. 8mg を褐色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=844 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1. 23 (6H, s), 1. 38-2. 09 (9H, m), 2. 00 (3H, s), 2. 45 (3H, s), 2. 46 (3H, s), 2. 50-2. 56 (2H, m), 2. 67-2. 82 (2H, m), 2. 99-3. 10 (2H, m), 3. 17 (2H, d, J=4. 4Hz), 3. 90 (2H, dd, J=14. 2, 23. 4Hz), 4. 08-4. 12 (1H, m), 4. 43-4. 50 (1H, m), 4. 75 (2H, d, J=4. 9Hz), 7. 17-7. 21 (1H, m), 7. 40-7. 55 (7H, m), 7. 83 (1H, t, J=4. 7Hz), 7. 87 (2H, d, J=8. 1Hz), 7. 90-7. 95 (1H, m), 8. 00-8. 06 (1H, m), 8. 36 (1H, dd, J=1. 7, 2. 9Hz), 8. 45 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 53 (1H, t, J=5. 7Hz).

実施例 51-4 : N^α-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノメチル)ベンゾイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 52] の合成

実施例 51-3 で得られた化合物 41. 7mg をクロロホルム 0. 4ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0. 4ml を加えた。5 時間反応後、反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1. 5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0. 5) により精製し、得られた標記の化合物に活性炭を加え、ろ別したのち、1 mol/l 塩酸を過剰量加え、濃縮した。標記の化合物 3. 5mg を淡黄色固体の塩酸塩として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=578 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1. 45-1. 63 (2H, m), 1. 71 (3H, m), 1. 95 (2H, m), 2. 34 (1H, m), 2. 77-2. 85 (2H, m), 3. 08-3. 15 (2H, m), 4. 28-4. 43 (3H, m), 4. 49-4. 56 (1H, m), 4. 76 (2H, d, J=5. 6 Hz), 7. 40 (1H, dd, J=4. 7, 7. 7Hz), 7. 46 (2H, d, J=4. 9Hz), 7. 51-7. 57

(2H, m), 7.66-7.78 (4H, m), 7.84 (1H, t, J=4.8Hz), 7.95 (1H, t, J=4.8Hz), 8.01 (2H, d, J=8.3Hz), 8.07 (1H, t, J=4.8Hz), 8.53 (1H, d, J=4.2Hz), 8.66 (2H, d, J=7.8Hz).

実施例 52 : N^α-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルベンゾイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 53] の製造

実施例 52-1 : N^α-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)-N^ε-Pmc-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 XXXII-2) の合成

実施例 51-2 で得られた化合物 85.5mg をメタノール 1.7ml に溶解し、2-イミダゾリルカルボアルデヒド 12.2mg を加え、室温で 2 日間 15.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した後に無水メタノール 1.7ml を加え、0℃に冷却しホウ素化水素ナトリウム 10.7mg を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, クロロホルム/メタノール=5/1) によって精製し、75.6mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=793 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.23 (6H, s), 1.38-1.58 (2H, m), 1.65-1.82 (2H, m), 1.73 (2H, t, J=6.8Hz), 2.00 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.50-2.58 (2H, t, J=6.8Hz), 3.00-3.08 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.73 (2H, s), 4.46-4.55 (1H, m), 4.75 (2H, d, J=5.1Hz), 6.37 (1H, brs), 6.70 (1H, brs), 6.79 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.41-7.50 (4H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.84 (1H, t, J=4.6Hz), 7.86 (2H, d, J=8.5Hz), 7.93-7.96 (1H, m), 8.02-8.06 (1H, m), 8.44 (1H, d, J=7.8Hz), 8.53 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例 52-2 : N^α-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)-L-アルギニン 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 53] の合成

実施例 52-1 で得られた化合物 35.7mg をクロロホルム 0.7ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.7ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) によって精製し、フラクションを濃縮した。これを 1 mol/l 塩酸水溶液に溶解し、濃縮し、水で共沸した後に固体をエーテルで洗浄して標記の化合物 9.1mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=527 [M+1]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ = 1.45-1.62 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.45-4.60 (1H, m), 4.76 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.90 (2H, br), 7.39 (1H, br), 7.43-7.50 (2H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.67 (4H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.77 (1H, brs), 7.82-7.87 (1H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 7.99 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.03-8.09 (1H, m), 8.60-8.70 (2H, m).

実施例 53 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(キノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 54] の製造

実施例 53-1 : N^{α} -Boc-L-グルタミン酸 γ -ベンジルメチルアミド γ -ベンジルエステル (化合物 XXXV-1) の合成

市販の N^{α} -Boc-L-グルタミン酸 γ -ベンジルエステル 3.168g を DMF 64ml に溶解し、WSCl 2.7g、DMAP 1.7g、1-ナフタレンメチルアミン 2.06ml を加えた。15 時間後、反応液を濃縮し、1 mol/l 塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗精製物目的物 6.087g を淡黄色固体として得た。

実施例 53-2 : N^{α} -4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチルベンゾイル)-L-グルタミン酸 1-ナフタレンメチルアミド γ -メチルエステル (XXXVII-1) の合成

実施例 53-1 で得られた化合物 1.125g をメタノール 11ml に溶解し、4 mol/l 塩酸ジオキサン溶液 5.5ml を加えた。1.5 時間反応後、反応液を濃縮し、クロロホルム共沸した。減圧乾燥し、得られた残渣 1.13g を DMF 23ml に溶解し、WSCl 0.50g、DMAP 0.32g、実施例 1-2 で得られた化合物 0.65g を加えた。27 時間後、反応液を濃縮し、1 mol/l 塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, ヘキサン/酢酸エチル=1/3) により精製し、目的物 678mg を黄色シロップとして得た。

MS (Fab, pos.) : $m/z=625 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.44 and 1.46 (9H, 2s), 2.05-2.28 (2H, m), 2.37-2.44 (1H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 3.62 (3H, s), 4.46 (1H, s), 4.50 (1H, s), 4.59 (2H, s), 4.63-4.70 (1H, m), 4.86-4.98 (2H, m), 6.90 (1H, br), 7.45-7.20 (1H, m), 7.23-7.51 (8H, m), 7.65

(1H, t, J=7.5Hz), 7.70 (2H, d, J=5.6Hz), 7.80 (1H, d, J=8.1Hz), 7.87 (1H, d, J=7.1Hz), 7.97 (1H, d, J=6.8Hz), 8.01 (2H, s), 8.53 (1H, d, J=4.4Hz).

実施例 53-3 : (S)-2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(キノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド(XIII-13)の合成

水素化リチウムアルミニウム 109mg を THF13ml に懸濁し、実施例 53-2 で得られた化合物 672.1mg の THF3.5ml 溶液を氷冷下加えた。1 時間反応後、反応液に水をゆっくり加え、濃縮した。さらに水を加え、飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、中間体アルコール 566.4mg を淡黄色固体として得た。

DMSO 52 μ l に塩化メチレン 3.3ml を加え、-78℃下塩化オキザリル 32 μ l を滴下した。5 分後、前項で得られた中間体アルコール 110.3mg の塩化メチレン 0.6ml 溶液を滴下し、さらに 25 分後、トリエチルアミン 0.21ml を加えた。その後、ゆっくり昇温し、1.5 時間後-15℃で水を加えた。有機層をクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をメタノール 2.2ml に溶解し、8-アミノキノリン 32mg、トリエチルアミン 26 μ l を加え一昼夜静置した。反応液を濃縮、減圧乾燥後、再度メタノール 2.2ml に溶解し、酢酸 0.2ml、水素化シアノホウ素ナトリウム 35mg を順次加えた。7 日間反応後、反応液を濃縮し水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g, ヘキサン/酢酸エチル=1/4)により精製し、標記の化合物 19.9mg を黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=723[M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ = 1.44 and 1.46 (9H, 2s), 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=6.6Hz), 4.41-4.72 (6H, m), 4.82-4.96 (2H, m), 6.49 (1H, br), 6.63 (1H, d, J=7.3Hz), 6.93 (1H, br), 7.03 (1H, d, J=7.8Hz), 7.12-7.62 (6H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 7.73-7.97 (3H, m), 8.04 (1H, d, J=7.1Hz), 8.53 (1H, d, J=4.4Hz), 8.62 (1H, dd, J=4.1, 1.7Hz).

実施例 53-4 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(キノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 54] の合成

実施例 53-3 で得られた化合物 19.0mg をメタノール 0.19ml に溶解し、4 mol/l 塩酸-ジオキサン 0.19ml を加えた。2.5 時間後、反応液を濃縮し、メタノール共沸した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製し、得られた標記の化合物をメタノールに溶解し、活性炭 4mg を加え、濾過、濃縮し、得られた残渣に 1 mol/l 塩酸と少量のメタノールを加え、濃縮、減圧乾燥し、標記の化合物の塩酸塩 17.9mg を黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=623[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.70-1.89$ (2H, m), $1.90-2.00$ (2H, m), 3.30 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.30 (4H, s), $4.57-4.63$ (1H, m), $4.71-4.82$ (2H, m), 6.77 (1H, brd, $J=5.9$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.1$ Hz), $7.38-7.60$ (8H, m), 7.65 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=7.8$ Hz), $7.86-7.96$ (2H, m), 7.99 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.06 (1H, m), 8.34 (1H, brd, $J=7.3$ Hz), $8.62-8.70$ (3H, m), 8.77 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 9.79 (2H, s).

実施例 54 : (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-((8R)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 55] の製造

実施例 54-1 : 8-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン・L-酒石酸塩の合成

Journal of Medicinal Chemistry, vol. 20, No. 10, pp1351-1354 (1977) に記載される方法で合成した 5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オール 3.53g をベンゼン 18ml に溶解し、三臭化ホスフィン 6.74ml を加えた。1 時間反応後、反応液に 1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加え、約 pH10 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残渣を DMF 50ml に溶解し、フタルイミドカリウム 4.38g を加えた。3 日間攪拌後、反応液を濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー(60g、ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製し、中間体を得た。このうち 500mg をエタノール 2.5ml に懸濁し、ヒドラジン 1 水和物 0.44ml を加えた。5 時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残渣のうち、61.7mg をメタノールに溶解し、L-酒石酸 62.5mg を加えた。溶液中にさらにクロロホルムを追加し、一晚静置した。析出した結晶を濾取、乾燥し、標記の化合物 102.1mg を白色針状晶として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=149[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.69-1.85$ (2H, m), $1.87-2.03$ (1H, m), $2.17-2.24$ (1H, m), $2.72-2.88$ (2H, m), $3.97-4.03$ (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J=4.7, 7.6\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$).

実施例 54-2 : (R)-8-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン・L-酒石酸塩の合成

実施例 54-1 で得られた化合物 99.8mg を再度メタノール 5ml に溶解し、クロロホルム 5ml を加え、3 日間静置した。析出した結晶を濾取し、白色針状晶 30.1mg を得た。さらにこのうち 18.4mg をメタノール 1ml に溶解し、クロロホルム 0.18 ml を加え、析出した結晶を濾取し、標記のアミンの光学活性体 9.8mg を白色針状晶として得た。得られた結晶の X 線構造解析より R 体と決定した。

$[\alpha]_D=-25.5^\circ$ (H_2O , $c=0.2$)

実施例 54-3 : (2S)-2-(4-(N-2-ピコリル-N-Boc アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-((8R)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XIII-14)の合成

実施例 53-1 で得られた化合物 669.3mg をメタノール 6.7ml に溶解し、4mol/l 塩酸ジオキサン 3.3ml を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、減圧乾燥した後に DMF 12ml に溶解し WSCI 塩酸塩 404mg、DMAP 257mg、及び実施例 43-2 で得られた化合物 606mg を加えて室温で 11 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解して 1mol/l 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、得られた残渣を THF 20ml に溶解し水素化リチウム 160mg の THF 溶液 10ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、セライトろ過を行い、溶媒を留去した後にシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー(30g, クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、464.7mg の中間体を得た。 -78°C の DMSO 26 μl 及び塩化オキザリル 16 μl の塩化メチレン 1.8ml 溶液中に先に得られた中間体 58.9mg の塩化メチレン 0.3ml 溶液を滴下し、1 時間攪拌の後にトリエチルアミン 0.1ml を加えて室温まで昇温した。ここにクロロホルムを加えて水洗した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3g, 酢酸エチル)で精製し得られた中間体をメタノール 0.79ml に溶解し、実施例 54-2 で得られた化合物 8.8mg、酢酸 0.03ml、 NaBH_3CN 6mg を加え、2 日間反応した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.5g, クロロホルム/メタノール =10/1)により精製し、標記の化合物 7.9mg を無色シロップとして得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=777[\text{M}+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.46$ and 1.49 (9H, 2s), 1.70 – 2.50 (6H, m), 2.80 – 2.92 (2H, m), 3.09 – 3.18 (1H, m), 3.24 – 3.31 (1H, m), 4.32 – 4.45 (2H, m), 4.52 – 4.59 (1H, m), 4.85 – 5.10 (5H, m), 7.08 – 7.62 (15H, m), 7.79 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.00 – 8.07 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.17 – 8.23 (1H, m), 8.40 (1H, brs), 8.51 (1H, brs).

実施例 54-4 : (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-((8R)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 55] の合成

実施例 54-3 で得られた化合物 7.2mg をメタノール 0.15ml に溶解し、4 mol/l 塩酸-ジオキサン 0.15ml を加えた。2 時間後、反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製し、得られた残渣に 1 mol/l 塩酸を加えて濃縮、メタノール共沸し、標記の化合物の塩酸塩 6.3mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=677[\text{M}+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=1.62$ – 2.01 (7H, m), 2.30 – 2.40 (1H, m), 2.78 – 2.88 (2H, m), 2.95 – 3.03 (1H, m), 3.04 – 3.22 (1H, m), 4.47 (3H, m), 4.61 – 4.70 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.83 (1H, d, $J=15.6, 5.6\text{Hz}$), 4.85 (1H, dd, $J=15.6, 5.6\text{Hz}$), 7.37 – 7.42 (1H, m), 7.47 – 7.51 (2H, m), 7.52 – 7.64 (5H, m), 7.67 – 7.73 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.88 (1H

, d, J=8.1Hz), 7.93(1H, td, J=7.6, 1.7Hz), 8.07-8.13(1H, m), 8.26-8.33 (2H, m), 8.49(1H, d, J=4.6Hz), 8.71(1H, d, J=4.8Hz), 8.76(1H, brs), 8.87(1H, d, J=7.8Hz), 9.10(2H, br), 9.80(2H, br).

実施例 55 : (S)-2-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド[化合物 No. 56]の製造

実施例 55-1 : N^α-Boc-L-グルタミン酸 (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド γ-ベンジルエステル(XXXV-2)の合成

市販の N^α-Boc-L-グルタミン酸 γ-ベンジルエステル 1.05g を DMF 21.0ml に溶解させ、市販の (S)-1-(1-ナフチル)エチルアミン 0.799g、WSCl 塩酸塩 0.894g、HOBt 0.631g を加え室温にて 1 日間放置した。TLC にて反応終了確認後、反応系をそのまま減圧濃縮し、残渣に 1 規定塩酸水を加えクロロホルムにて分液抽出し、得られた有機相を飽和重曹水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50g, クロロホルム/酢酸エチル=5/1)にて標記の化合物 1.42g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=491 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ = 1.40 (9H, s), 1.63 (3H, d, J=6.8Hz), 1.84-1.91 (1H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.32-2.36 (1H, m), 2.45-2.51 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.22-5.30 (1H, m), 5.90 (1H, t, J=7.3Hz), 6.42-6.50 (1H, m), 7.23-7.53 (9H, m), 7.78 (1H, d, J=8.1Hz), 7.84 (1H, d, J=7.8Hz), 8.04 (1H, d, J=8.5Hz).

実施例 55-2 : N^α-(4-(N-Boc-アミノメチル)ナフトイル)-L-グルタミン酸 (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド γ-メチルエステル(XL-1)の合成

実施例 55-1 で得られた化合物 1.01g をメタノール 15.1ml に溶解させ、10%塩酸/メタノール溶液 15.1ml を加え室温にて 1 日間放置した。TLC にて反応終了確認後、反応系をそのまま減圧濃縮、真空乾燥させた。これを DMF 12.9ml に溶解させ、実施例 25-2 で得られた化合物 0.620g、WSCl 塩酸塩 0.592g、DMAP 0.752g を加え室温にて 1 日間放置した。TLC にて反応終了確認後、反応系をそのまま減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えクロロホルムにて分液抽出し、得られ

た有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50g, クロロホルム/メタノール=40/1)にて精製し標記の化合物 1.12g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=598[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.47$ (9H, s), 1.69 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.01 - 2.08 (1H, m), 2.15 - 2.22 (1H, m), 2.35 - 2.42 (1H, m), 2.56 - 2.63 (1H, m), 3.62 (3H, s), 4.74 - 4.87 (3H, m), 5.95 (1H, quintet, $J=7.0\text{Hz}$), 6.82 - 6.90 (1H, m), 6.96 - 7.02 (1H, m), 7.40 - 7.60 (9H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.04 - 8.10 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例 55-3 : (S)-2-(4-(N-Boc-アミノメチル)ナフトイルアミノ)-4-ホルミル-酪酸 (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド(XLI-1)の合成

水素化リチウムアルミニウム 0.213g を無水テトラヒドロフラン 11.2ml にけん濁させ、実施例 55-2 で得られた化合物 1.12g を無水テトラヒドロフラン 22.4ml に溶解させたものを加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。TLC にて反応終了確認後、反応液に酢酸エチル、メタノール、10%酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を順次加え、さらに 1 時間攪拌した。その後、クロロホルムにて分液抽出し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(80g, クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し中間体アルコール 1.44g を白色固体として得た。

塩化メチレン 20.1ml 中に、 -78°C 攪拌下オキサリルクロライド 0.151ml, ジメチルスルホキシド 0.251ml を加え、0.5 時間攪拌後、先に得られた中間体アルコール 0.670g を塩化メチレン 6.70ml に溶解させたものを加え、さらに 0.5 時間攪拌した後、トリエチルアミン 0.738ml を加え氷冷下 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50g, クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、標記の化合物 0.450g を淡橙色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=568[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.47$ (9H, s), 1.73 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.82 - 1.99 (2H, m), 2

. 28-2. 40 (1H, m), 3. 56-3. 62 (2H, m), 4. 62-4. 92 (4H, m), 5. 98 (1H, t, J=7. 3Hz), 7. 08-7. 20 (2H, m), 7. 36-7. 60 (8H, m), 7. 79 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 84-7. 90 (1H, m), 8. 04-8. 16 (3H, m).

実施例 55-4 : (S)-2-(4-(N-Boc-アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド(XXI-5)の合成

実施例 55-3 で得られた化合物 200. 0mg をメタノール 6. 0ml に溶解させ、2-アミノメチルピリジン 44. 3mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 44. 3mg を室温にて加え、酢酸にて pH=4 から 5 とし 2 日間撹拌した。TLC にて原料消失を確認後、反応液をそのまま減圧濃縮し、水を加えクロロホルムにて分液抽出し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、標記の化合物 91. 5mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=660 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ = 1. 47 (9H, s), 1. 67 (3H, d, J=6. 8Hz), 1. 70-1. 90 (2H, m), 1. 90-2. 04 (2H, m), 2. 88-3. 00 (2H, m), 3. 87 (2H, s), 4. 62-4. 75 (2H, m), 4. 82-4. 88 (2H, m), 5. 90-6. 00 (1H, m), 7. 00-7. 10 (2H, m), 7. 34 (1H, d, J=7. 1Hz), 7. 40-7. 58 (7H, m), 7. 77 (1H, m, J=8. 1Hz), 7. 87 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 90-8. 02 (2H, m), 8. 12 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 20-8. 32 (2H, m).

実施例 55-5 : (S)-2-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 56] の合成

実施例 55-4 で得られた化合物 91. 5mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを無水メタノールに溶解し、トリエチルアミン 58. 0ml 及び、2-イミダゾールカルボアルデヒド 16. 0mg を加えて室温で 5 時間撹拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した後、無水メタノール 2ml に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 10. 5mg を加えて室温で 0. 5 時間撹拌した。反応終了後溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g,

クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製し、1 mol/l 塩酸水溶液で処理することにより標記の化合物の塩酸塩 63.5mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=640[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.56 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.66-1.90 (4H, m), 2.96-3.08 (2H, m), 4.26-4.32 (2H, m), 4.62-4.78 (2H, m), 4.82-4.94 (2H, m), 5.74-5.82 (1H, m), 7.40-7.96 (14H, m), 8.14 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.30-8.36 (1H, m), 8.63 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.80-8.84 (1H, m).

実施例 56 : (S)-2-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 57] の製造

実施例 56-1 : (S)-2-(4-(N-Boc-アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド (XXI-6) の合成

実施例 55-3 で得られた化合物 200.0mg をメタノール 6.00ml に溶解させ、実施例 54-1 で得られたアミン 126.1mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 44.3mg を室温にて加え、酢酸にて pH=4 から 5 とし 23 時間攪拌した。TLC にて原料消失を確認後、反応液をそのまま減圧濃縮し、水を加えクロロホルムにて分液抽出し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し標記の化合物 162.9mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=700[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ = 1.47 (9H, s), 1.68 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.76-2.10 (8H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.02-3.38 (4H, m), 4.62-4.96 (4H, m), 5.84-5.96 (1H, m), 7.00-7.34. (8H, m), 7.73-7.90 (2H, m), 7.94-8.40 (4H, m).

実施例 56-2 : (S)-2-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 (1'S)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 57] の合成

実施例 56-1 で得られた化合物 162.9mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを無水メタノールに溶解し、トリエチルアミン 97.3 μ l 及び、2-イミダゾールカルボアルデヒド 26.8mg を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した後、無水メタノール 2ml に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 17.6mg を加えて室温で 0.5 時間攪拌した。反応終了後溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) によって精製し、1 mol/l 塩酸水溶液で処理することにより標記の化合物の塩酸塩 102.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=680 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.56$ (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), $1.70-1.94$ (6H, m), $2.24-2.36$ (2H, m), $2.78-2.82$ (1H, m), $4.60-4.76$ (2H, m), $4.82-4.90$ (2H, m), $5.76-5.80$ (1H, m), $7.36-7.40$ (1H, m), $7.44-7.66$ (12H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), $8.24-8.36$ (2H, m), $8.42-8.46$ (1H, m), $8.68-8.82$ (2H, m).

実施例 57 : (S)-2-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 (1'R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド[化合物 No. 58]の製造

実施例 57-1 : N $^{\alpha}$ -Boc-L-グルタミン酸 (1'R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド γ -ベンジルエステル (XXXV-3) の合成

市販の N $^{\alpha}$ -Boc-L-グルタミン酸 γ -ベンジルエステル 1.12g を DMF 21.0ml に溶解させ、市販の (R)-1-(1-ナフチル)エチルアミン 0.853g、WSCl 塩酸塩 0.955g, HOBt 0.673g を加え室温にて 1 日間放置した。TLC にて反応終了確認後、反応系をそのまま減圧濃縮し、残渣に 1 規定塩酸水を加えクロロホルムにて分液抽出し、得られた有機相を飽和重曹水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, クロロホルム/酢酸エチル=5/1) にて標記の化合物 1.63g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=491 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.33$ (9H, s), 1.63 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), $1.88-1.98$ (1H, m),

2.12-2.22 (1H, m), 2.45 (1H, dt, $J=6.8, 16.6$ Hz), 2.50-2.58 (1H, m), 4.08-4.20 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.04-5.09 (1H, m), 5.88 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 6.48-6.62 (1H, m), 7.23-7.53 (9H, m), 7.78 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

実施例 57-2 : N^α-(4-(N-Boc-アミノメチル)ナフトイル)-L-グルタミン酸 (1' R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド γ-メチルエステル(XL-2)の合成

実施例 57-1 で得られた化合物 1.15g をメタノール 17.3ml に溶解させ、10%塩酸/メタノール溶液 17.3ml を加え室温にて 1 日間放置した。TLC にて反応終了確認後、反応系をそのまま減圧濃縮、真空乾燥させ、標記の化合物を白色固体として得た。これを DMF 14.7ml に溶解させ、実施例 25-2 で得られた化合物 0.706g, WSCI 塩酸塩 0.674g, DMAP 0.859g を加え室温にて 1 日間放置した。TLC にて反応終了確認後、反応系をそのまま減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えクロロホルムにて分液抽出し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50g, クロロホルム/メタノール=40/1)にて精製し、標記の化合物 1.03g を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=598[M+1]^+$

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : $\delta=1.47$ (9H, s), 1.69 (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 2.11-2.19 (1H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 2.66-2.72 (1H, m), 3.67 (3H, s), 4.70-4.84 (3H, m), 5.95 (1H, quintet, $J=7.0$ Hz), 6.82-6.92 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.30-7.57 (9H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 57-3 : (S)-2-(4-(N-Boc-アミノメチル)ナフトイルアミノ)-4-ホルミル-酪酸 (1' R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド(XLI-2)の合成

水素化リチウムアルミニウム 0.196g を無水テトラヒドロフラン 10.3ml にけん濁させ、実施例 57-2 で得られた化合物 1.03g を無水テトラヒドロフラン 20.6ml に溶解させたものを加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。TLC にて反応終了確認後、反応液に酢酸エチル、メタノール、10%酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を順次加え、さらに 1 時間攪拌した。その後、クロロホルムにて分液抽出し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー(80g, クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し中間体アルコール 0.785g を白色固体として得た。

塩化メチレン 23.6ml 中に、-78℃攪拌下オキサリルクロライド 0.177ml, ジメチルスルホキシド 0.294ml を加え、0.5 時間攪拌後、先に得られた中間体アルコール 0.670g を塩化メチレン 6.70ml に溶解させたものを加え、さらに 0.5 時間攪拌した後、トリエチルアミン 0.864ml を加え氷冷下 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50g, クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、標記の化合物 0.446g を淡橙色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=568[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.45$ (9H, s), 1.63 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), $1.80-2.42$ (4H, m), 3.37 (2H, m), $4.40-5.04$ (4H, m), $5.90-5.98$ (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), $7.12-7.60$ (8H, m), $7.64-8.16$ (5H, m).

実施例 57-4 : (S)-2-(4-(N-Boc-アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 (1'R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド(XXI-7)の合成

施例 57-3 で得られた化合物 200.0mg をメタノール 6.00ml に溶解させ、2-アミノチルピリジン 44.3mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 44.3mg を室温にて加え、酢酸にて pH=4 から 5 とし 3 日間攪拌した。TLC にて原料消失を確認後、反応液をそのまま減圧濃縮し、水を加えクロロホルムにて分液抽出し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記の化合物 66.6mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=660[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.47$ (9H, s), 1.68 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), $1.90-2.20$ (4H, m), $3.00-3.16$ (2H, m), $3.86-4.00$ (2H, m), $4.64-4.88$ (4H, m), $5.90-6.00$ (1H, m), $7.00-7.18$ (2H, m), $7.28-7.60$ (8H, m), 7.73 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), $7.90-8.02$ (2H, m), 8.14 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.22 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例 57-5 : (S)-2-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 (1'R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 58] の合成

実施例 57-4 で得られた化合物 66.6mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを無水メタノールに溶解し、トリエチルアミン 42.2 μ l 及び、2-イミダゾールカルボアルデヒド 11.6mg を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した後、無水メタノール 2ml に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 7.6mg を加えて室温で 0.5 時間攪拌した。反応終了後溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製し、1 mol/l 塩酸水溶液で処理することにより標記の化合物の塩酸塩 27.6mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=640[M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.55 (3H, d, J=6.8Hz), 1.78-1.94 (4H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 4.34-4.38 (2H, m), 4.58-4.76 (2H, m), 4.80-4.96 (2H, m), 5.74 (1H, t, J=7.0Hz), 7.40-7.96 (14H, m), 8.14 (1H, d, J=8.5Hz), 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.31 (1H, d, J=9.0Hz), 8.65 (1H, d, J=7.1Hz), 8.78-8.84 (2H, m).

実施例 58 : (S)-2-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 (1'R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 59] の製造

実施例 58-1 : (S)-2-(4-(N-Boc-アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 (1'R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド(XXI-8)の合成

実施例 57-3 で得られた化合物 200.0mg をメタノール 6.00ml に溶解させ、実施例 54-1 で得られたアミン 126.1mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 44.3mg を室温にて加え、酢酸にて pH=4 から 5 とし 3 日間攪拌した。TLC にて原料消失を確認後、反応液をそのまま減圧濃縮し、水を加えクロロホルムにて分液抽出し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し標記の化合物 123.3mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=700[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.47$ (9H, s), 1.68 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), $1.76-2.40$ (8H, m), $2.60-2.78$ (2H, m), $3.04-3.40$ (4H, m), $4.62-4.90$ (4H, m), $5.86-5.96$ (1H, m), $7.04-7.12$ (1H, m), $7.22-7.58$ (7H, m), $7.73-7.84$ (3H, m), $7.90-8.04$ (4H, m), $8.08-8.20$ (1H, m), $8.24-8.36$ (1H, m).

実施例 58-2 : (S)-2-(4-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)吉草酸 (1'R)-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド [化合物 No. 59] の合成

実施例 58-1 で得られた化合物 123.3mg をメタノール 2ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを無水メタノール 3.17ml に溶解し、トリエチルアミン 73.7 μ l 及び、2-イミダゾールカルボアルデヒド 20.3mg を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した後、無水メタノール 2ml に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 13.3mg を加えて室温で 0.5 時間攪拌した。反応終了後溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製し、1 mol/l 塩酸水溶液で処理することにより標記の化合物の塩酸塩 75.5mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=680[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=1.55$ (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), $1.70-2.04$ (6H, m), $2.32-2.40$ (2H, m), $2.78-2.82$ (1H, m), $4.40-4.64$ (2H, m), $4.68-4.76$ (2H, m), $4.82-4.94$ (2H, m), 5.74 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), $7.38-7.42$ (1H, m), $7.46-7.78$ (12H, m), $7.80-7.88$ (2H, m), 7.96 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.20 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), $8.80-8.88$ (2H, m).

実施例 59 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 60] の製造

実施例 19-3 で得られた化合物 48.8mg をメタノール 1.0ml に溶解し、トリエチルアミン 30.0 μ l 及び 2-ピリジンアルデヒド 17.5 μ l を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 1.0ml を加えて 0℃ に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 26.6mg を加え、徐々に室温に戻しながら 40 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 24.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=587 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 1.75-1.90$ (4H, m), $2.90-3.10$ (2H, m), 4.29 and 4.30 (6H, s), $4.54-4.58$ (1H, m), 4.76 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), $7.40-7.49$ (4H, m), $7.52-7.61$ (4H, m), 7.67 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), $7.84-7.86$ (1H, m), $7.91-7.96$ (3H, m), 7.99 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), $8.05-8.08$ (1H, m), 8.62 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), $8.69-8.73$ (2H, m), 9.37 (2H, brs), 9.95 (2H, brs).

実施例 60 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノ)メチルベンゾイルアミノ)-4-(N-2-ピコリルアミノ)酪酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 61] の製造

実施例 60-1 : (S)-2-(N-Fmoc アミノ)-4-(N-Boc アミノ)酪酸 1-ナフタレンメチルアミド (化合物 X-3) の合成

市販の (S)-2-(N-Fmoc アミノ)-4-(N-Boc アミノ)酪酸 201.9mg を DMF 2.0ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 106.1mg 及び HOBt 71.0mg を加え、溶解させた。この溶液に 1-ナフタレンメチルアミン 67ml を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール=30/1)によって精製し、標記の化合物 231.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=580 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 1.37$ (9H, s), $1.65-1.73$ (1H, m), $1.78-1.83$ (1H, m), $2.97-3.03$ (2H, m), $4.05-4.10$ (1H, m), $4.20-4.28$ (3H, m), 4.75 (2H, brs), 6.75 (1H, brs), $7.30-7.37$ (2H, m), 7.42 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), $7.43-7.49$ (2H, m), $7.50-7.57$ (2H, m), 7.6

4 (1H, d, J=8.3Hz), 7.74 (1H, t, J=6.7Hz), 7.84 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.90 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=6.3Hz), 8.42 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例 60-2 : (S)-2-(4-(N-Boc アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-4-(N-Boc アミノ)酪酸 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XVIII-8)の合成

実施例 60-1 で得られた化合物 152.2mg を DMF 3.0ml に溶解し、ジエチルアミン 0.3ml を加え、室温で 50 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥した。得られた化合物は精製を行わずに次反応に用いた。

得られた混合物 141.7mg を DMF 3ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 75.6mg、HOBt 35.5mg、実施例 19-1 で得られた化合物 79.3mg を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 mol/l 塩酸水溶液、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7.5g, クロロホルム/メタノール=30/1) によって精製し、標記の化合物 109.1mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=591 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.35 (9H, s), 1.39 (9H, s), 1.83-1.87 (1H, m), 1.91-1.95 (1H, m), 2.98-3.03 (2H, m), 4.17 (2H, d, J=6.3Hz), 4.48-4.52 (1H, m), 4.75 (2H, d, J=5.6Hz), 6.78 (1H, t, J=5.3Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.44-7.49 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.83-7.86 (3H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.04-8.06 (1H, m), 8.47-8.49 (2H, m).

実施例 60-3 : (S)-2-(4-アミノメチルベンゾイルアミノ)-4-アミノ酪酸 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XIX-2)の合成

実施例 60-2 で得られた化合物 49.7mg をメタノール 0.5ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン 0.5ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥して標記の化合物 52.4mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=391 [M+1]^+$

実施例 60-4 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノ)メチルベンゾイルアミノ)-4-(N-2-ピコリルアミノ)酪酸 1-ナフタレンメチルアミドカ [化合物 No. 61] の合成

実施例 60-3 で得られた化合物 45.1mg をメタノール 0.9ml に溶解し、トリエチルアミン 24.4 μ l 及び 2-ピリジナルデヒド 14.4 μ l を加えて室温で 70 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 1.0ml を加えて 0℃ に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 23.4mg を加え、徐々に室温に戻しながら 35 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 28.4mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=573 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 2.20-2.37 (4H, m), 3.0-3.15 (2H, m), 4.22-4.37 (6H, m), 4.61-4.67 (1H, m), 4.74 (1H, dd, J=15.6, 5.9Hz), 4.79 (1H, dd, J=15.6, 5.9 Hz), 7.44-7.49 (4H, m), 7.52-7.58 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=7.8Hz), 7.67 (2H, d, J=8.5Hz), 7.86 (1H, dd, J=7.3, 1.9Hz), 7.89-7.96 (3H, m), 7.99 (2H, d, J=8.5Hz), 8.06-8.09 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.67 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.74 (1H, t, J=5.6Hz), 8.86 (1H, d, J=7.8Hz), 9.46 (2H, brs), 9.96 (2H, brs).

実施例 61 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノ)メチルベンゾイルアミノ)-3-(N-2-ピコリルアミノ)プロピオン酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 62] の製造

実施例 61-1 : (S)-2-(N-Fmoc アミノ)-3-(N-Boc アミノ)プロピオン酸 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 X-4)の合成

市販の(S)-2-(N-Fmoc アミノ)-4-(N-Boc アミノ)プロピオン酸 201.6mg を DMF 2.0ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 110.0mg 及び HOBt 75.6mg を加え、溶解させた。この溶液に 1-ナフタレンメチルアミン 29 μ l を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g、クロロホルム/メタノール=30/1)によって精製し、標記の化合物 226.3mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=566 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.37 (9H, s), 3.26-3.29 (2H, m), 4.10-4.25 (2H, m), 4.

27-4. 29 (2H, m), 4. 76 (2H, d, J=5. 6Hz), 6. 80 (1H, t, J=5. 6Hz), 7. 30-7. 37 (2H, m), 7. 43 (2H, t, J=7. 3Hz), 7. 44 (2H, d, J=5. 8Hz), 7. 71 (2H, d, J=7. 7Hz), 7. 88 (1H, t, J= 4. 3Hz), 7. 90 (2H, d, J=7. 6Hz), 7. 93 (1H, m), 8. 03 (1H, d, J=6. 8Hz), 8. 51 (1H, t, J=5. 6Hz).

実施例 61-2 : (S)-2-(4-N-Boc アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-3-(N-Boc アミノ)プロピオン酸 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XVIII-9)の合成

実施例 61-1 で得られた化合物 151. 6mg を DMF 3. 0ml に溶解し、ジエチルアミン 0. 3ml を加え、室温で 60 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥した。得られた化合物は精製を行わずに次反応に用いた。

得られた混合物 136. 0mg を DMF 3ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 76. 6mg、HOBt 35. 3mg、実施例 19-1 で得られた化合物 79. 7mg を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(7. 5g, クロロホルム/メタノール=30/1)によって精製し、標記の化合物 46. 2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=577 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ=1. 35 (9H, s), 1. 39 (9H, s), 3. 34-3. 72 (2H, m), 4. 16 (2H, d, J=6. 3Hz), 4. 54-4. 57 (1H, m), 4. 74 (1H, dd, J=11. 7, 5. 6Hz), 4. 78 (1H, dd, J=11. 7, 5. 6Hz), 7. 05 (1H, t, J=5. 6Hz), 7. 31 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 44-7. 49 (3H, m), 7. 51-7. 57 (2H, m), 7. 81-7. 85 (3H, m), 7. 93-7. 95 (1H, m), 8. 02-8. 05 (1H, m), 8. 33 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 54 (1H, t, J=5. 6Hz).

実施例 61-3 : (S)-2-(4-アミノメチルベンゾイルアミノ)-3-アミノプロピオン酸 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XIX-3)の合成

実施例 3-(2) で得られた化合物 43. 2mg をメタノール 0. 86ml に溶解し、4 mol/l 塩酸/ジオキサン 0. 86ml を加え、室温で 100 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥して標記の化合物 42. 1mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=377 [M+1]⁺

実施例 61-4 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノ)メチルベンゾイルアミノ)-3-(N-2-ピコリルアミノ)プロピオン酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 62]の合成

実施例 61-3 で得られた化合物 36.8mg をメタノール 0.8ml に溶解し、トリエチルアミン 22.1 μ l 及び 2-ピリジナルデヒド 13.0 μ l を加えて室温で 70 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 1.0ml を加えて 0℃ に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 20.8mg を加え、徐々に室温に戻しながら 35 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 25.9mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=559[M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 3.4-3.7 (4H, m), 4.34 (4H, brs), 4.42 (2H, s), 4.77 (1H, d, J=5.9Hz), 5.00-5.05 (1H, m), 7.43-7.50 (4H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=7.8Hz), 7.62 (1H, d, J=7.8Hz), 7.69 (2H, d, J=8.3Hz), 7.85 (1H, dd, J=7.3, 2.0Hz), 7.90-7.96 (3H, m), 8.05 (2H, d, J=8.3Hz), 8.05-8.06 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.67 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.85 (1H, t, J=5.6Hz), 9.16 (1H, d, J=7.8Hz), 9.58 (2H, brs), 9.99 (2H, brs).

実施例 62 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(N-2-ピコリルアミノ)カブリン酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 63] の製造

実施例 62-1 : N α -4-(N-Fmoc アミノメチル)ベンゾイル-N t -Boc-L-リシン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 X-5)の合成

市販の N α -Fmoc-N t -Boc-L-リシン 510.0mg を DMF10ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 255.4mg 及び HOBt177.6mg を加え、溶解させた。この溶液に 1-ナフタレンメチルアミン 157 μ l を加えて室温で 2 日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1 規定塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25g, クロロホルム/酢酸エチル=2/1)によって精製し、標記の化合物 455.9mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=608[M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.36 (9H, s), 1.22-1.40 (4H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 2

. 86 (2H, d, J=6.1, 5.6Hz), 4.02 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 4.75 (2H, m), 6.78 (1H, t, J=5.6Hz), 7.31-7.35 (2H, m), 7.41 (2H, t, J=7.6Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.50-7.55 (3H, m), 7.73 (2H, d, J=7.6Hz), 7.84 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=7.6Hz), 7.94 (1H, m), 7.93 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.45 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例 62-2 : N^α-4-(N-Boc アミノメチル)ベンゾイル-N^ε-Boc-L-リシン 1-ナフトレンメチルアミド(化合物 XVIII-10)の合成

実施例 62-1 で得られた化合物 301.0mg を DMF6ml に溶解し、ジエチルアミン 0.6ml を加え、室温で 140 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥した。これを DMF6ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 143.8mg、HOBt 75.4mg、実施例 19-1 で得られた化合物 137.0mg を加え、室温で 13.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g, クロロホルム/酢酸エチル=1/1)によって精製し、標記の化合物 125.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=619 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.35 (9H, s), 1.39 (9H, s), 1.20-1.45 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.86 (2H, m), 4.17 (2H, d, J=6.1Hz), 4.46 (1H, m), 4.75 (2H, m), 6.77 (1H, t, J=5.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3Hz), 7.43-7.49 (3H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.83-7.86 (3H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.04-8.60 (1H, m), 8.40 (1H, d, J=7.6Hz), 8.52 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例 62-3 : N^α-(4-アミノメチルベンゾイル)-L-リシン 1-ナフトレンメチルアミド(化合物 XIX-4)の合成

実施例 62-2 で得られた化合物 53.7mg をメタノール 2.0ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン 2.0ml を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥して標記の化合物 51.9mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=419 [M+1]⁺

実施例 62-4 : (S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)カプリン酸 1-ナフトレンメチルアミド [化合物 No. 63] の合成

実施例 62-3 で得られた化合物 51.9mg をメタノール 1.0ml に溶解し、トリエチルアミン 29.3 μl 及び 2-ピリジンアルデヒド 17.5 μl を加えて室温で 90 分間攪拌

した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 1.0ml を加えて 0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 26.6mg を加え、徐々に室温に戻しながら 60 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)によって精製した。この化合物を 1 規定塩酸水溶液に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 31.1mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=601[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.30-1.46 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 4.30 (6H, brs), 4.52 (1H, m), 4.73 (1H, dd, $J=15.3, 5.6\text{Hz}$), 4.78 (1H, dd, $J=15.3, 5.6\text{Hz}$), 7.44-7.49 (3H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 7.59 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.83-7.86 (1H, m), 7.91-7.96 (3H, m), 7.99 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.05-8.09 (1H, m), 8.64-8.68 (4H, m), 9.36 (2H, brs), 9.95 (2H, brs).

実施例 63 : (2S)-2-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 64] の製造

実施例 19-3 で得られた化合物 25.0mg をメタノール 0.5ml に溶解し、トリエチルアミン 11mg 及び 5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 16.0mg を加えて室温で 120 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、無水メタノール 0.5ml を加えて 0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 12.0mg を加え、徐々に室温に戻しながら 40 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1g, クロロホルム/メタノール=5/1)によって精製した。この化合物を 1 mol/l 塩酸水溶液に溶解した後に水を留去し、標記の化合物の塩酸塩 10.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=667[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.76-1.83 (4H, m), 1.85-1.91 (3H, m), 1.98-2.05 (3H, m), 2.23-2.36 (1H, m), 2.36-2.41 (1H, m), 2.78-2.82 (4H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 3.04-3.17 (1H, m), 4.37 (2H, m), 4.41 (2H, m), 4.54-4.58 (1H, m), 4.77 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.55 (2H, m), 7.65-7.73 (4H, m), 7.84 (1H, m), 7.94 (1H, m), 8.0

0 (2H, m), 8.06 (1H, m), 8.45 (1H, m), 8.53 (1H, m), 8.70 (2H, m), 9.12 (2H, m).

実施例 64 : (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド
[化合物 No. 65] の製造

実施例 64-1 : N^α-4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-(N^δ-2-クロロベンジルオキシカルボニル)-L-オルニチン 1-ナフタレンメチルアミド(化合物 XI-10)の合成

N^α-Fmoc-(N^δ-2-クロロベンジルオキシカルボニル)-L-オルニチン 2.03g、WSC I 塩酸塩 1.10g、HOBt 0.79g を DMF 40ml に溶解し、1-ナフタレンメチルアミン 0.63ml を加えた。17 時間後、反応液を濃縮し、1 mol/l 塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、粗生成物を薄黄色固体として 2.47g 得た。得られた粗生成物のうち 1.12g を DMF 20ml に溶解し、ジエチルアミン 2ml を加えた。1 時間後、反応液を濃縮し、減圧乾燥して得られたシロップと、WSC I 塩酸塩 0.49g、DMAP 0.31g、実施例 1-2 で合成した化合物 0.58g を DMF 15ml に溶解した。15 時間後、反応液を濃縮し、1 mol/l 塩酸を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50g, クロロホルム/メタノール=20/1)により精製し、目的物を黄色固体として 1.24g 得た。

MS (Fab, pos.) : m/z=765 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ = 1.44 and 1.46 (9H, 2s), 1.48-1.80 (3H, m), 1.85-1.93 (1H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.46-3.57 (1H, m), 4.45 (1H, s), 4.50 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.72-4.80 (2H, m), 4.84-5.00 (3H, m), 7.10-7.52 (15H, m), 7.65 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.73 (3H, d, J=8.1 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.53 (1H, d, J=4.2 Hz).

実施例 64-2 : (2S)-2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-5-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド
(化合物 XIII-15) の合成

実施例 64-1 で得られた化合物 130mg をメタノール 6ml に溶解させ、10%パラジウムカーボンを 130mg を加え、3 気圧下で反応した。反応終了後、パラジウムカーボンを濾別した後、溶媒を留去し、残渣を 0.15g 得た。これをメタノール 2ml に溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 27.5mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後、無水メタノール 2ml に溶解し、0℃でホウ素化水素ナトリウム 20.7mg を添加し、徐々に室温まで昇温しながら 30 分攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(7g, クロロホルム/メタノール=20/1)によって精製し、標記化合物 18.4mg を淡褐色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=727 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.31$ and 1.38 (9H, s), 1.48 - 1.68 (3H, m), 1.85 (3H, m), 1.98 (1H, m), 2.35 - 2.72 (5H, m), 4.39 (1H, brs), 4.47 (4H, brs), 4.55 (1H, brs), 4.76 (2H, brs), 7.18 - 7.29 (6H, m), 7.42 - 7.54 (5H, m), 7.77 (1H, m), 7.85 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.44 - 8.63 (3H, m).

実施例 64-3 : (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 65] の合成

実施例 64-2 で得られた化合物 18.4mg をメタノール 0.4ml に溶解させ、室温攪拌下 4mol/l-塩酸/ジオキサンを 0.6ml 加え 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1g, クロロホルム/メタノール=1/1)で精製し、13.1mg を得た。これを 1 mol/l 塩酸水溶液で処理した後、塩酸を留去し、標記化合物の塩酸塩 14.0mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=627 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.84$ (6H, m), 1.98 (1H, m), 2.39 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.09 (1H, m), 4.32 (4H, brs), 4.42 (1H, m), 4.56 (1H, m), 4.77 (2H, d), 7.37 (1H, m), 7.47 (3H, m), 7.51 (1H, m), 7.55 (2H, m), 7.66 (3H, m), 7.85 - 7.91 (2H, m), 7.94 (3H, m), 8.05 (1H, m), 8.46 (1H, m), 8.66 (1H, m), 8.72 (2H, m), 9.18 (2H, brs), 9.98 (2H, brs).

実施例 65 : (S)-2-(4-(3-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(3-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 66] の合成

実施例 65-1 : (S)-2-(4-(3-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(3-ピコリルアミノ)吉草酸 1-ナフタレンメチルアミド [化合物 No. 66] の合成

実施例 19-2 で得られた化合物 98.2mg をメタノール 1ml に溶解し、4mol/l 塩酸・ジオキサン 1ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去してメタノールに溶解し、アンバーライト IRA-410 で中和して溶媒を留去した。残渣を無水メタノール 1ml に溶解し、3-ピリジンアルデヒド 34.2 μ l を加え室温で 4.5 時間反応した。反応液を濃縮、減圧乾燥し、再度メタノール 1.4ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 25mg を加え、室温で 1 時間反応した。反応終了後、溶媒を濃縮し、クロロホルムに溶解した後に飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) により精製し、得られた化合物に 1 mol/l 塩酸を加え、濃縮、共沸し、標記化合物の塩酸塩 33.6mg を白色固体として得た。

MS (Fab, pos.) : $m/z=587 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.72-1.95$ (4H, m), $2.90-3.02$ (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.33 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.41 (2H, s), 4.31 (6H, s), $4.55-4.61$ (1H, m), 4.76 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), $7.43-7.48$ (2H, m), $7.51-7.57$ (2H, m), 7.71 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), $7.82-7.87$ (1H, m), $7.92-7.95$ (1H, m), 7.99 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), $7.99-8.04$ (2H, m), $8.06-8.09$ (1H, m), $8.68-8.80$ (4H, m), 8.90 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 8.91 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 9.09 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.88 (2H, brs), 10.45 (2H, brs).

実施例 66 : (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 3-(n-ブトキシ)プロピルアミド [化合物 No. 67] の製造

実施例 66-1 : N^α -Fmoc- N^δ -Boc-L-オルニチンメチルエステル (XLII-1) の合成

市販の N^α -Fmoc- N^δ -Boc-L-オルニチン 1.00g、WSC1 塩酸塩 0.633g、HOBt 0.446g をメタノール 20ml 中、室温で 23 時間反応した。反応終了後、メタノールを除き、残渣をクロロホルムで抽出した。抽出液は水洗、飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液洗浄、飽和食塩水洗浄を行い、無水硫酸ナトリウムで水分を除いた。溶媒を除いた後得られたシロップ状物質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(50g, クロロホルム/酢酸エチル=5/1)により分離精製し、標記の化合物 1.06g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=469 [M+1]^+$

実施例 66-2 : N^α-(4-(N-Boc-N-(2-ピコリル)アミノメチル)ベンゾイル)-N^δ-Boc-L-オルニチンメチルエステル(化合物 XLIV-1)の合成

実施例 66-1 で得られた化合物 0.300g、ジエチルアミン 0.136ml、DMF5ml を室温で 1 時間反応し、溶媒を留去した後に真空乾燥した。これに、実施例 1-2 で得られた化合物 0.241g、WSCl 塩酸塩 0.184g、HOBt0.130g、DMF5ml を加え、室温で 25 時間反応した。反応終了後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出溶液は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで水分を除いた。溶媒を除いた後得られた、シロップ状物質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(50g, クロロホルム/酢酸エチル=1/1)により分離精製し、標記の化合物 0.337g を無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=571 [M+1]^+$

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : $\delta=1.44$ and 1.46 (18H, 2s), $1.56-1.60$ (2H, m), $1.78-1.85$ (1H, m), $1.97-2.04$ (1H, m), $3.17-3.18$ (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.46 and 4.51 (2H, 2s), 4.59 (2H, brs), 4.65 (1H, br), $4.80-4.84$ (1H, m), 6.93 (1H, m), $7.17-7.19$ (2H, m), $7.29-7.30$ (1H, m), $7.34-7.36$ (1H, m), $7.64-7.67$ (1H, m), $7.78-7.79$ (2H, m), 8.53 (1H, d, J=4.2Hz).

実施例 66-3 : (S)-2-(4-(N-Boc-N-(2-ピコリル)アミノメチル)ベンゾイル)-5-(N-Boc-2-ピコリルアミノ)吉草酸メチルエステル(XLVI-1)の合成

実施例 66-2 で得られた化合物 0.337g を 5ml のメタノールに溶解し、この中に 4 mol/l 塩酸のジオキサン溶液 5ml を加え、室温で 1.5 時間反応した。反応終了後、溶媒を留去した。これを 5ml のメタノールに溶解し、この中に 2-ピリジンアルデヒド 0.085ml、トリエチルアミン 0.247ml を入れ、室温で 2 時間反応した。次いで、反応溶液を氷水浴で冷却し、およそ 4℃付近になったところで水素化ホウ素ナトリウム 0.04g を加えた。0.5 時間反応した後メタノールを除き、粗製物

を得た。これを 5ml の DMF に溶解し、この中にジ-*t*-ブチルジカーボネート 0.256g、トリエチルアミン 0.242ml を入れ、室温で 1.5 時間反応した。反応終了後、反応液を大量の水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで水分を除いた。溶媒を除いた後得られたオイル状物質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (35g, クロロホルム/MeOH=40/1) により分離精製し、標記の化合物 0.236g を無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=662[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.39, 1.44$ and 1.46 (18H, 3s), $1.61-1.95$ (4H, m), $3.26-3.42$ (2H, m), 3.76 (3H, s), $4.46-4.59$ (6H, m), $4.76-4.79$ (1H, m), 6.70 (1H, brs), $7.15-7.20$ (4H, m), $7.23-7.35$ (2H, m), $7.64-7.67$ (2H, m), $7.73-7.74$ (1H, m), $7.81-7.82$ (1H, m), 8.49 (1H, m), 8.53 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$).

実施例 66-4 : (S)-2-(4-(N-Boc-N-(2-ピコリル)アミノメチル)ベンゾイル)-5-(N-Boc-2-ピコリルアミノ)吉草酸(化合物 XLVII-1)の合成

実施例 66-3 で得られた化合物 8.96g をメタノール 134.4ml に溶解させ、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 134.4ml を加え、1 日間攪拌した。TLC にて反応終了確認後、反応液を減圧濃縮し、残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え溶解させ、ジイソプロピルエーテルにて洗浄した。得られた水層に 1 規定塩酸水を加え pH=2-3 とし、酢酸エチルにて分液抽出し得られた有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後減圧濃縮、真空乾燥させ標記の化合物 8.04g を淡褐色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=648[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.44$ (9H, s), 1.46 (9H, s), $1.62-2.04$ (4H, m), $3.20-3.42$ (2H, m), $4.38-4.84$ (7H, m), $7.18-7.48$ (6H, m), $7.64-7.82$ (4H, m), $8.42-8.56$ (2H, m).

実施例 66-5 : 2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 3-(*n*-ブトキシ)プロピルアミド [化合物 No. 67] の合成

実施例 66-4 で得られた化合物 0.600g の DMF 10ml 溶液、HOBt 0.2508g の DMF 10ml 溶液、WSCl 塩酸塩 0.3552g の DMF 50ml 溶液をそれぞれ調整した。

3-(*n*-ブトキシ)プロピルアミン 19.7mg を試験管に計りとり、先に調整した実施例 59-5 で得られた化合物の DMF 溶液 0.83ml および HOBt の DMF 溶液 0.83ml を

それぞれ加えた。-20℃攪拌下あらかじめ冷却したおいた WSCI の DMF 溶液 4.2ml をそれぞれ加え、冷媒浴を外さずに放置して室温まで昇温させ、室温下 63.5 時間攪拌した。

反応液をそのまま遠心濃縮し、残渣にクロロホルム 2ml を加え、1 規定塩酸水 2ml で洗浄し、水相をクロロホルム 2ml で抽出した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 2ml で洗浄した後 Chem-Elut (バリアン社製) で脱水処理を行い、得られた有機相を濃縮した。この残渣を、固相抽出カラム (Sep-Pak Vac silica (ウォーターズ社製), 2g, クロロホルム/ベンゼン/メタノール) で精製した。

得られた縮合生成物に、4 mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 1.5ml 及び、水 1.5ml を加え 2 時間攪拌した後、反応液をそのまま遠心濃縮し、エタノールにて共沸し真空乾燥させ標記の化合物の塩酸塩 90.5mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=561 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=0.86$ (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), $1.22-1.35$ (2H, m), $1.42-1.50$ (2H, m), $1.60-1.70$ (2H, m), $1.70-1.90$ (4H, m), $2.94-3.04$ (2H, m), $3.08-3.16$ (2H, m), $3.30-3.40$ (4H, m), 4.30 (6H, s), $4.40-4.48$ (1H, m), 7.47 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), $7.90-7.95$ (2H, m), 7.98 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.17 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), $8.60-8.68$ (2H, m), 9.39 (2H, bs), 9.97 (2H, bs).

実施例 67 : [化合物 No. 68] ~ [化合物 No. 82] の製造

下記のように実施例 66-5 と同様の操作により標記化合物の塩酸塩をそれぞれ得た。

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 テトラヒドロフルフリルアミド [化合物 No. 68] の合成

テトラヒドロフルフリルアミン 15.6mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 9.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=531 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.45-1.55$ (1H, m), $1.70-2.00$ (7H, m), $2.90-3.08$ (2H, m), $3.12-3.18$ (1H, m), $3.50-3.56$ (1H, m), $3.68-3.78$ (2H, m), $3.80-3.86$ (1H, m), 4.30 (6H, s), $4.45-4.52$ (1H, m), $7.42-7.48$ (2H, m), 7.54 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), $7.88-7.94$ (2H, m), 7.97 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.15 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), $8.58-8.68$ (3H,

m), 9.24 (2H, bs), 9.82 (2H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 フェニルヒドラジド [化合物 No. 69] の合成

フェニルヒドラジン 16.7mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 34.4mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=538[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.74-2.00$ (4H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 4.31 (6H, s), 4.40-4.46 (1H, m), 6.60-7.40 (5H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.60-7.74 (2H, m), 7.88-8.02 (4H, m), 8.60-8.70 (2H, m), 9.41 (2H, bs), 9.99 (2H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-(3-インドリル)エチルアミド [化合物 No. 70] の合成

トリプタミン 24.7mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 45.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=590[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.60-1.90$ (4H, m), 2.80-3.10 (4H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 4.30 (6H, s), 4.40-4.55 (1H, m), 6.84-7.40 (5H, m), 7.40-7.56 (4H, m), 7.56-7.70 (4H, m), 7.84-8.06 (4H, m), 8.58-8.72 (2H, m), 9.43 (2H, bs), 10.03 (2H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 (1-ベンジルピペラジン-4-イル)アミド [化合物 No. 71] の合成

4-アミノ-1-ベンジルピペラジン 29.4mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 40.5mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=620[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.68-2.10$ (8H, m), 2.94-3.08 (4H, m), 3.24-3.34 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.64-3.80 (2H, m), 4.20-4.33 (6H, m), 4.41-4.48 (1H, m), 7.40-7.52 (5H, m), 7.58-7.70 (6H, m), 7.88-8.00 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.60-8.70 (2H, m), 9.44 (2H, bs), 9.99 (2H, bs).

(2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸(1'S)-1'-(2-ナフチル)アミノカルボニルフェネチルアミド [化合物 No. 72] の合成

フェニルアラニン 2-ナフチルアミド 44.8mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 39.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=720[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.60-1.95$ (4H, m), $2.86-3.08$ (2H, m), $3.45-3.55$ (1H, m), $3.64-3.76$ (1H, m), $4.48-4.55$ (1H, m), $4.70-4.77$ (1H, m), $7.14-7.25$ (3H, m), 7.24 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), $7.40-7.56$ (6H, m), $7.56-7.70$ (3H, m), $7.76-8.10$ (8H, m), 8.46 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), $8.60-8.72$ (4H, m), 9.33 (1H, bs), 9.93 (1H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 4-ヘキサデシルアミノベンジルアミド [化合物 No. 73] の合成

4-ヘキサデシルアミノベンジルアミン 53.5mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 19.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=777[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 0.85$ (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), $1.10-1.38$ (26H, m), 1.65 (2H, quint., $J=7.8\text{Hz}$), $1.70-1.96$ (4H, m), $2.95-3.05$ (2H, m), 3.19 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 8.30 (8H, s), $4.48-4.56$ (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), $7.42-7.50$ (2H, m), 7.59 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), $7.86-7.94$ (2H, m), 8.01 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), $8.60-8.68$ (2H, m), $8.70-8.78$ (2H, m), 9.39 (2H, bs), 9.96 (2H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 4-(N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ジカルボニル-フタラジン-6-イル)-N-エチルアミノ)ブチルアミド [化合物 No. 74] の合成

N-(4-アミノブチル)-N-エチルイソルミノール 42.7mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 40.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=706[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 0.85$ (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), $1.10-1.38$ (26H, m), 1.65 (2H, quint., $J=7.8\text{Hz}$), $1.70-1.96$ (4H, m), $2.95-3.05$ (2H, m), 3.19 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 8.30 (8H, s), $4.48-4.56$ (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), $7.42-7.50$ (2H, m), 7.59 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), $7.86-7.94$ (2H, m), 8.01 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), $8.60-8.68$ (2H, m), $8.70-8.78$ (2H, m), 9.39 (2H, bs), 9.96 (2H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 2, 4, 6-トリクロロフェニルヒドラジド [化合物 No. 75] の合成

2, 4, 6-トリクロロフェニルヒドラジン 32.6mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 61.4mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=640, 642, 644[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.68-1.98$ (4H, m), $2.92-3.08$ (2H, m), 4.31 (6H, bs), $4.56-4.60$ (1H, m), $4.72-4.52$ (4H, m), 7.50 (2H, s), 7.59 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), $7.88-7.98$ (4H, m), $8.60-8.68$ (2H, m), 9.38 (2H, bs), 10.32 (2H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-ピコリルアミド [化合物 No. 76] の合成

2-ピコリルアミン 16.7mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 61.5mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=538[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.75-2.00$ (4H, m), $2.95-3.06$ (2H, m), 4.31 (6H, bs), $4.50-4.58$ (1H, m), 4.66 (1H, dd, $J=17.0, 5.6\text{Hz}$), 4.72 (1H, dd, $J=17.0, 5.6\text{Hz}$), $7.46-7.56$ (2H, m), $7.62-7.75$ (6H, m), $7.88-8.00$ (6H, m), 8.05 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.53 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), $8.65-8.70$ (2H, m), 8.97 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.13 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 9.56 (2H, bs), 10.14 (2H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルアミド [化合物 No. 77] の合成

N,N-ジエチルエチレンジアミン 17.9mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 58.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=546[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.21$ (3H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 1.22 (3H, t, $J=4.6\text{Hz}$), $1.70-1.90$ (4H, m), $2.95-3.05$ (2H, m), $3.05-3.20$ (2H, m), 3.44 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), $2.46-2.56$ (6H, m), 4.46 (1H, q, $J=4.4\text{Hz}$), $7.46-7.52$ (2H, m), 7.63 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), $7.90-7.98$ (2H, m), 8.04 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.55 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.64 (1H, dt, $J=3.2, 1.0\text{Hz}$), 8.67 (1H, dt, $J=3.9, 1.0\text{Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 2.47 (2H, bs), 10.08 (2H, bs), 11.01 (1H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 3-(モルホリン-1-イル)プロピルアミド [化合物 No. 78] の合成

N-(3-アミノプロピル)モルホリン 22.3mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 59.6mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=574[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.70-1.95$ (6H, m), $2.95-3.10$ (6H, m), 3.09 (2H, q, $J=5.6$ Hz), 3.15 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 3.38 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.82 (2H, td, $J=12.2, 3.2$ Hz), 3.93 (2H, d, $J=12.5$ Hz), $4.26-4.36$ (6H, m), 4.42 (1H, q, $J=5.1$ Hz), 7.50 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 7.51 (1H, t, $J=4.9$ Hz), $7.64-7.74$ (4H, m), 7.97 (2H, td, $J=7.6, 1.5$ Hz), 8.01 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.43 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 8.66 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 8.75 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 9.56 (2H, bs), 10.10 (2H, bs), 11.22 (1H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-(N,N-メチルアミノ)エチルアミド [化合物 No. 79] の合成

N,N-ジメチルエチレンジアミン 13.6mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 53.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=518[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.70-2.00$ (4H, m), 2.76 (5H, d, $J=4.9$ Hz), 2.81 (1H, d, $J=4.9$ Hz), $2.92-3.06$ (2H, m), 3.15 (2H, q, $J=5.8$ Hz), $3.30-3.60$ (2H, m), $4.26-4.36$ (6H, m), 4.50 (1H, q, $J=4.2$ Hz), 7.49 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.50 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.69 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.95 (1H, td, $J=7.6, 1.7$ Hz), 7.97 (1H, td, $J=7.3, 1.7$ Hz), 8.05 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.48 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 8.65 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.48 (2H, bs), 10.11 (2H, bs), 10.62 (1H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 4-(2, 4-ジ-*t*-アミルフェノキシ)ブチルアミド [化合物 No. 80] の合成

4-(2, 4-ジ-*t*-アミルフェノキシ)ブチルアミン 47.2mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 59.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=735[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ = 0.53 (3H, t, J = 7.6 Hz), 0.60 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.20 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.53–1.63 (4H, m), 1.68–1.88 (8H, m), 2.82–3.04 (2H, m), 3.10–3.20 (2H, m), 3.30 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.26–4.36 (6H, m), 4.44–4.52 (1H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.07 (1H, s), 7.44–7.50 (2H, m), 7.60 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (1H, td, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.93 (1H, td, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.25 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.63 (1H, s), 8.62–8.68 (1H, m), 8.67 (1H, td, J = 4.9, 1.0 Hz), 9.39 (2H, bs), 9.97 (2H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 3-アミノプロピルアミド [化合物 No. 81] の合成

3-(Boc アミノ)プロピルアミン 26.9mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 35.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 504 $[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ = 1.65–1.95 (2H, m), 2.95–3.05 (2H, m), 3.15 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.25–4.35 (6H, m), 4.35–4.45 (1H, m), 7.44–7.54 (2H, m), 7.58–7.68 (2H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.90–8.00 (2H, m), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 (3H, bs), 8.42 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 4.2, 0.7 Hz), 8.67 (1H, td, J = 3.4, 0.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.50 (2H, bs), 10.06 (2H, bs).

(S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-(N-2-ピコリルアミノ)吉草酸 5-インダゾールアミド [化合物 No. 82] の合成

5-アミノインダゾール 20.6mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 59.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 563 $[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ = 1.75–1.95 (4H, m), 2.95–3.05 (2H, m), 4.31 (6H, bs), 4.35–4.40 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.48 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.49 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65–7.70 (3H, m), 7.84 (1H, dd, J = 2, 0.7 Hz), 7.92–7.96 (2H, m), 7.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz), 8.65 (1H, dq, J = 4.9, 0.7 Hz), 8.68 (1H, dq, J = 4.9, 0.7 Hz), 8.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.43 (2H, bs), 10.01 (2H, bs), 10.41 (2H, bs).

実施例 68: (2S)-2-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 83] の製造

実施例 68-1: N^α-Fmoc-N^δ-Boc-オルニチン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 IX-4)の合成

市販の N^α-Fmoc-N^δ-Boc-オルニチン 3.00g を DMF 60ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 1.6784g 及び HOBt 0.9561g を加え、溶解させた。この溶液に (1S)-1-(1-ナフチル)エチルアミン 0.165ml を加えて室温で 3 日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。これを真空乾燥して標記の化合物 3.6698g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=608 [M+1]⁺

実施例 68-2: N^α-(2-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)-N^δ-Boc-L-オルニチン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XI-11)の合成

実施例 68-1 で得られた化合物 502.5mg を DMF 10ml に溶解しジエチルアミン 1.0ml を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを DMF 10ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 237.4mg、HOBt 124.8mg、6-(N-実施例 12-3 で得られた化合物 305.2mg を加え、室温で 21 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l 塩酸水溶液、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35g, クロロホルム/メタノール=25/1) によって精製し、標記の化合物 490mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=711 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ =1.27-1.58 (2H, m), 1.31 (9H, s), 1.36 (9H, s), 1.51 (3H, d, J=7.1Hz), 1.62-1.69 (2H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 4.45-4.68 (5H, m), 5.71 (1H, quint., J=7.1Hz), 6.78 (1H, t, J=5.6Hz), 7.25-7.40 (3H, m), 7.46-7.58 (4H, m), 7.78 (1H, td, J=7.1Hz).

8, 1.7Hz), 7.93-7.95 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=8.3Hz), 8.20 (1H, d, J=8.1Hz), 8.50 (1H, d, J=4.9, 1.7Hz), 8.60-8.67 (2H, m), 8.97 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例 68-3: (2S)-2-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 83] の合成

実施例 68-2 で得られた化合物 209.6mg をメタノール 2ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加えて、室温で 8.5 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これをメタノール 4ml に溶解し、トリエチルアミン 0.119ml、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 50.8mg 及び、水素化シアノホウ素ナトリウム 26.5mg、酢酸 25 滴を加えて pH を 5 付近に調整し、室温で 22 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, クロロホルム/メタノール/水= 7/3/0.5) によって精製し、標記の化合物 108.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=642 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.52 (3H, d, J=6.8Hz), 1.65-2.02 (7H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.90-3.01 (1H, m), 3.02-3.13 (1H, m), 4.38-4.50 (1H, m), 4.44 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.58-4.65 (1H, m), 5.71 (1H, quint., J=6.8Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 7.42-7.73 (10H, m), 7.81 (1H, d, J=8.3Hz), 7.92-8.00 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=8.5Hz), 8.35 (1H, d, J=8.1Hz), 8.45 (1H, ddd, J=10.8, 4.9, 1.7Hz), 8.68 (1H, ddd, J=4.9, 1.7, 1.0Hz), 8.90-9.07 (2H, m), 9.13 (1H, s), 9.2 (2H, br), 9.9 (2H, br).

実施例 69: (2S)-2-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)アミノ-5-((1-メチル-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 84] の製造

実施例 68-2 で得られた化合物 150.1mg をメタノール 1.5ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン 1.5ml を加えて、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これをメタノール 3ml に溶解し、トリエチルアミン 0.119ml、及び 1-メチル-2-イミダゾールカルボアルデヒド 23.6mg を加えて室温

で12時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した後に無水メタノール3mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム16mgを加え室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5g, クロロホルム/メタノール/水= 7/3/0.5)によって精製し、標記の化合物110.7mgを白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=605$ $[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ = 1.52 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.74-1.95 (4H, m), 3.02-3.17 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.53 (1H, s), 4.59-4.68 (1H, m), 5.71 (1H, quint., $J=6.8\text{Hz}$), 7.45-7.58 (6H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.90-7.96 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.39 (1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 8.67 (1H, ddd, $J=4.9, 1.7, 1.0\text{Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.95 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.14 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.88 (2H, br), 10.25 (2H, br).

実施例 70: (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 85] の製造

実施例 70-1: N^{α} -(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)- N^{δ} -Boc-L-オルニチン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XI-12) の合成

実施例 68-1 で合成した化合物 499.9mg を DMF 10ml に溶解しジエチルアミン 1.0ml を加えて室温で1時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを DMF 10ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 239.0mg、HOBt 123.7mg、実施例 43-2 で得られた化合物 340.1mg を加え、室温で24時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l 塩酸水溶液、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30g, クロロホルム/メタノール=25/1)によって精製し、標記の化合物 349.1mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=760$ $[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ = 1.33 and 1.37 (18H, 2s), 1.25-1.78 (4H, m), 1.55 (3H, d,

J=6.8Hz), 2.92 (2H, m), 4.36 and 4.44 (2H, 2s), 4.50-4.59 (1H, m), 4.98 and 5.02 (2H, 2s), 5.75 (1H, quint., J=6.8Hz), 6.80 (1H, t, J=5.6Hz), 7.19-7.40 (4H, m), 7.49 (1H, t, J=7.8Hz), 7.51-7.62 (8H, m), 7.77 (1H, td, J=7.8, 1.7Hz), 7.84 (1H, d, J=8.1Hz), 7.94-8.00 (2H, m), 8.08-8.02 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=7.8Hz), 8.52 (1H, brs), 8.61 (1H, d, J=8.1Hz).

実施例 70-2: (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 85] の合成

実施例 70-1 で得られた化合物 200.0mg をメタノール 2ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン 2ml を加えて、室温で 2.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これをメタノール 4ml に溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 51.6 mg 及び、水素化シアノホウ素ナトリウム 27.1mg を加え、酢酸 35 滴を加えて pH を 5 付近に調整し、室温で 13 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) によって精製し、標記の化合物 83.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): m/z=691 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.56 (3H, d, J=6.8Hz), 1.64-2.02 (7H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 2.92-3.01 (1H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 4.35-4.47 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.65-4.70 (1H, m), 4.78 (2H, s), 5.77 (1H, quint., J=6.8Hz), 7.38 (1H, dd, J=7.8, 4.9Hz), 7.41-7.75 (10H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 7.93-8.00 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=8.5Hz), 8.28 (1H, d, J=8.5Hz), 8.30 (1H, d, J=8.3Hz), 8.48 (1H, dd, J=4.6, 0.7Hz), 8.72 (1H, dd, J=4.9, 1.0Hz), 8.70 (1H, d, J=8.3Hz), 8.88 (1H, t, d=6.8Hz), 9.27 (2H, br), 9.96 (2H, br).

実施例 71: N^α-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 86] の製造

実施例 71-1: N^α-Fmoc-N^ε-Pbf-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XXVI-6)の合成

市販の N^α-Fmoc-N^ε-Pbf-L-アルギニン 2.6467g を DMF 53ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 1.1830g 及び HOBT 0.6609g を加え、溶解させた。この溶液に (1S)-1-(1-ナフチル)エチルアミン 762.5mg を加えて室温で 2 日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。これを真空乾燥して標記の化合物 3.62 g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=802 [M+1]⁺

実施例 71-2: N^α-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-N^ε-Pbf-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XXIX-10)の合成

実施例 71-1 で得られた化合物 624.7mg を DMF 12.8ml に溶解し、ジエチルアミン 1.28ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを DMF 12ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 228.0mg, HOBT 116.3mg 及び実施例 1-2 で得られた化合物 284.5mg を加えて室温で 12.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し、1mol/l 塩酸、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで洗浄した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g, クロロホルム/メタノール =25/1) によって精製し、標記の化合物 582.5mg を黄色粘稠油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=904 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ =1.25-1.55 (2H, m), 1.31 (6H, s), 1.37 (9H, s), 1.51 (3H, d, J=7.1Hz), 1.60-1.81 (2H, m), 1.91 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.90 (2H, s), 2.98-3.05 (2H, m), 4.35-4.40 (5H, m), 5.70 (1H, quint, J=6.8Hz), 7.19-7.38 (4H, m), 7.47 (1H, t, J=7.8Hz), 7.49-7.58 (3H, m), 7.78 (1H, td, J=7.8, 1.7Hz), 7.81 (1H, d, J=8.1Hz), 7.86 (2H, d, J=8.3Hz), 7.92-7.96 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=8.1Hz), 8.36 (1H, d, J=8.1Hz), 8.52 (1H, d, J=4.9Hz), 8.65 (1H, d, J=7.8Hz).

実施例 71-3: N^α-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-L-アルギニン

(1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 86] の合成

実施例 71-2 で得られた化合物 250.3mg をクロロホルム 2.5ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 2.5ml を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5）によって精製し、フラクションを濃縮した。これを 1mol/l 塩酸水溶液に溶解し、濃縮し、エタノールで共沸し、標記の化合物の塩酸塩 59.5mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=552 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.51 (3H, d, J=7.1Hz), 1.41-1.59 (2H, m), 1.68-1.85 (2H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 4.31 (4H, s), 4.54-4.59 (1H, m), 5.71 (1H, quint., J=7.1Hz), 7.45 (1H, ddd, J=7.6, 4.5, 1.0Hz), 7.46-7.59 (5H, m), 7.64 (2H, d, J=8.5Hz), 7.75 (1H, brs), 7.82 (1H, d, J=8.3Hz), 7.90 (1H, td, J=7.8, 1.7Hz), 7.94 (1H, d, J=7.8Hz), 7.98 (2H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.3Hz), 8.57 (1H, d, J=8.1Hz), 8.66 (1H, ddd, J=4.9, 1.7, 1.0Hz), 8.81 (1H, d, J=8.1Hz), 9.76 (2H, brs).

実施例 72: (2S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸

(1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 87] の製造

実施例 72-1: N^α-(4-(N-Boc-アミノメチル)ナフトイル)-N^δ-Boc-L-オルニチン

(1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド (化合物 XVIII-11) の合成

実施例 68-1 で得られた化合物 503.1mg を DMF 10ml に溶解しジエチルアミン 1.0ml を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを DMF 10ml に溶解し、WSC1 塩酸塩 236.9mg、HOBt 132.1mg、実施例 25-2 で得られた化合物 268.6mg を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l 塩酸水溶液、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (17g, クロロホルム/酢酸エチル=1/1) によって精製し、標記の化合物 434.4mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=669 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.30-1.80$ (4H, m), 1.37 (9H, s), 1.41 (9H, s), 1.54 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.85-3.00 (2H, m), 4.55-4.62 (1H, m), 4.60 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.75 (1H, quint, $J=6.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.43-7.61 (8H, m), 7.84 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.94-7.98 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

実施例 72-2: (2S)-2-(4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイルアミノ-5-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 87] の合成

実施例 72-1 で得られた化合物 204.3mg をメタノール 2ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 2ml を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した。この粗製物 109.8mg をメタノール 2ml に溶解し、トリエチルアミン 51.5ml 及び、1-メチル-2-イミダゾールカルボアルデヒド 72.2mg を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、減圧乾燥した後、無水メタノール 2ml に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 46.2mg を加えて室温で 0.5 時間攪拌した。反応終了後溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) によって精製し、1mol/l 塩酸水溶液で処理することにより標記の化合物の塩酸塩 156.4mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=657 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.55$ (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.70-1.97 (4H, m), 3.07-3.20 (2H, m), 3.97 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.63-4.70 (1H, m), 4.77 (2H, s), 4.90 (2H, s), 5.76 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.50-7.80 (11H, m), 7.54-7.60 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.95-7.97 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.89 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 10.19 (2H, br).

実施例 73: (2S)-2-(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)

アミノ-5-(N-メチルピロール-2-イルメチル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 88] の製造

実施例 68-2 で得られた化合物 87.2mg をメタノール 1ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン 1ml を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これをメタノール 2ml に溶解し、トリエチルアミン 0.069m、N-メチル-2-ピロールカルボアルデヒド 0.0145ml を加えて室温で 14 時間反応させた。溶媒を留去した後に減圧乾燥し、無水メタノール 2ml に溶解した。反応液を氷冷した後に水素化ホウ素ナトリウム 9.1mg を加えて室温で 5 時間反応させた。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, クロロホルム/メタノール/水= 7/3/0.5) によって精製し、標記の化合物 65.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=604 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.52 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.65-1.84 (4H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 4.07 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.44 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.58-4.63 (1H, m), 5.71 (1H, quint., $J=6.8\text{Hz}$), 5.97 (1H, dd, $J=3.6, 2.7\text{Hz}$), 6.23 (1H, dd, $J=3.6, 2.0\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J=2.7, 2.0\text{Hz}$), 7.43-7.58 (5H, m), 7.62 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, 8.1Hz), 7.81 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.91-8.99 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.38 (1H, dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$), 8.68 (1H, ddd, $J=4.9, 1.7, 1.0\text{Hz}$), 8.97 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.14 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.20 (2H, brs).

実施例 74: N $^{\circ}$ -(4-(N-(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチルアミノメチル)-1-ナフタレンカルボニル)-L-アルギニン 2-(1-ナフチル)イソプロピルアミド [化合物 No. 89] の製造

実施例 74-1: メチル 4-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフタレン-1-カルボン酸(化合物 V-6)の合成

実施例 17-3 で得られた化合物 0.8568g をメタノール 25ml に溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 0.526g とトリエチルアミン 1.11ml を加えて 63 時間攪拌し、水素化ホウ素ナトリウム 0.329g を添加して 1.5 時間攪拌した。溶媒留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 3%メタノール/4

7%クロロホルム/50%ベンゼン)で精製することにより、標記の化合物 0.9489g を淡橙色粘稠液体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=310[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=3.58$ (3H, s), 3.94 (2H, s), 3.99 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.53–7.63 (3H, m), 8.11 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J=7.8, 0.7\text{Hz}$), 8.93 (1H, dd, $J=8.10.7\text{Hz}$).

実施例 74-2: メチル 4-(N-Boc-(1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフタレン-1-カルボン酸(化合物 VI-10)の合成

実施例 74-1 で得られた化合物 0.9452g を DMF 10ml に溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボネート 0.767g とトリエチルアミン 0.464g を加え、22 時間攪拌した。反応終了後、水を添加して溶媒留去した。残渣にクロロホルム及び水を添加して分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g, 50%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記の化合物 1.0569g を黄色粘稠液体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=410[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.42$ (9H, s), 3.55 and 3.70 (3H, bs), 4.00 (3H, s), 4.45 and 4.59 (2H, bs), 6.82 (1H, bs), 6.93 (1H, s), 7.35 (1H, bs), 7.55 (1H, td, $J=8.1, 1.2\text{Hz}$), 7.62 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 8.07 and 8.21 (1H, bs), 8.13 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例 74-3: 4-(N-Boc-(1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフタレン-1-カルボン酸(化合物 VII-14)の合成

実施例 74-2 で得られた化合物 1.0526g をメタノール 10ml に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液 10ml と THF 10ml を添加して 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加えながら途中まで溶媒留去し、水層の pH を 6 に調整してクロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去、真空乾燥することにより標記の化合物 0.8551g を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=396[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.51$ and 1.58 (9H, s), 3.76 and 3.78 (3H, s), 4.74 and 4.85 (4H, s), 6.95 (1H, s), 7.19 and 7.22 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.39 – 7.48 (2H, m), 7.92 and 8.19 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.89 and 9.00 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)

実施例 74-4: 2-(1-ナフチル)プロピルアミンの合成

塩化セリウム水和物 14.594g を攪拌しつつ 150°C (0.5mm) で 2 時間乾燥させ、徐々に窒素を導入した。氷浴で冷却して、THF 80ml を加え、 25°C で 1.5 時間攪拌したのち、 -50°C 以下に冷却しながら、メチルリチウム 0.861g を 30 分間で添加した。30 分間攪拌したのち、1-シアノナフタレン 2g の THF 5ml 溶液を添加し、室温 2 時間攪拌した。反応液に濃アンモニア水 (25ml) を添加したのちセライトで濾過し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去してトルエン 30ml に溶解し、1mol/l 塩酸で抽出した。水層を濃アンモニア水でアルカリ性に調整して、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, 5%メタノール/クロロホルム) で精製することにより、標記の化合物 0.2640g を淡褐色液体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=186[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=1.78$ (6H, s), 7.40 (1H, dd, $J=8.1, 7.3\text{Hz}$), 7.46 (1H, ddd, $J=8.1, 6.8, 1.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, ddd, $J=8.8, 7.1, 1.7\text{Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=7.3, 1.2\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$), 8.89 (1H, dd, $J=8.1, 1.0\text{Hz}$)

実施例 74-5: N^α -Fmoc- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン 2-(1-ナフチル)イソプロピルアミド (化合物 XXVII-7) の合成

市販の N^α -Fmoc- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン 487.1mg を DMF 10ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 0.2516g 及び HOBt 0.1578mg (1.17mmol) を加え、溶解させた。この溶液に実施例 74-4 で得られた化合物 119.8mg を加えて室温で 13 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l 塩酸水溶液、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

— (25g, クロロホルム/酢酸エチル=1/1) によって精製し、標記の化合物 348.8mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=830 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta=1.23$ (6H, s), 1.20-1.40 (3H, m), 1.50-1.62 (1H, m), 1.74 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.55 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.89-3.01 (2H, m), 3.98-4.06 (1H, m), 4.18-4.21 (1H, m), 4.21-4.29 (2H, m), 6.30-6.80 (3H, br), 7.21 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27-7.31 (2H, m), 7.30-7.42 (4H, m), 7.52 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.69 (2H, dd, $J=7.3, 4.6\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.82-7.90 (3H, m), 8.40 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$).

実施例 74-6: N^α -(4-(N-Boc-N-(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチルアミノメチル)-1-ナフタレンカルボニル)- N^ϵ -Pbf-L-アルギニン 2-(1-ナフチル)イソプロピルアミド (化合物 XXIX-11) の合成

実施例 74-5 で得られた化合物 343.7mg を DMF 7ml に溶解し、ジエチルアミン 0.7ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを DMF 7ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 126.4mg、HOBt 65.9mg 及び実施例 74-3 で得られた化合物 179.3mg を加えて室温で 16.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し、1mol/l 塩酸、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで洗浄した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, クロロホルム/メタノール=30/1) によって精製し、標記の化合物 311.5mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=985 [M+1]^+$

実施例 74-7: N^α -(4-(N-(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチルアミノメチル)-1-ナフタレンカルボニル)-L-アルギニン 2-(1-ナフチル)イソプロピルアミド [化合物 No. 89] の合成

実施例 74-6 で得られた化合物 308.7mg をクロロホルム 3.1ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 3.1ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥し、1mol/l 塩酸水溶液を加えた。水層をクロロホルム

で洗浄し、水を留去した。残渣をメタノールに溶解した後、アセトンを加えて上澄みをデカンテーションし、得られた残渣を 1mol/l 塩酸水で処理することにより標記の化合物の塩酸塩 49.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=619[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.40-1.65$ (3H, m), $1.68-1.82$ (1H, m), 1.85 (6H, s), $3.05-3.18$ (2H, m), 3.96 (3H, s), $4.59-4.64$ (1H, m), 4.73 (2H, s), 2.96 (2H, s), 6.90 (2H, br), 7.20 (1H, br), $7.40-7.55$ (4H, m), $7.58-7.62$ (2H, m), $7.64-7.81$ (6H, m), 7.85 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.79 (1H, s).

実施例 75: N^α -(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 90] の製造

実施例 75-1: N^α -(2-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)- N^ϵ -Pbf-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド (化合物 XXIX-12) の合成

実施例 71-1 で得られた化合物 504.2mg を DMF 10ml に溶解し、ジエチルアミン 1ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを DMF 12ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 180.3mg、HOBt 96.0mg 及び実施例 12-3 で得られた化合物 225.6mg を加えて室温で 12.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し、1mol/l 塩酸、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで洗浄した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g, クロロホルム/メタノール=25/1) によって精製し、標記の化合物 404.6mg を黄色粘稠油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=906[M+1]^+$

実施例 75-2: N^α -(2-(N-2-ピコリルアミノメチル)ピリジン-5-イルカルボニル)-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 90] の合成

実施例 75-1 で得られた化合物 200.0mg をクロロホルム 2ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 2ml を加え、室温で 12.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、真空ポンプで乾燥し、1mol/l 塩酸水溶液を加えた。水層をクロロホルムで洗浄し、水を留去した。残渣をメタノールに溶解した後、アセトンを加えてデカンテーションし、得られた残渣を 1mol/l 塩酸水に溶解し、濃縮した。これをメタノールで共沸処理し、乾燥することにより標記の化合物の塩酸塩 114.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=553 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ = 1.52 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.41-1.60 (2H, m), 1.66-1.87 (2H, m), 3.02-3.17 (2H, m), 4.44 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.56-4.60 (1H, m), 5.72 (1H, quint., $J=7.1\text{Hz}$), 6.9 (2H, br), 7.4 (1H, br), 7.40-7.61 (6H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.86 (1H, brs), 7.91-7.96 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.38 (1H, dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$), 8.67 (1H, ddd, $J=4.9, 1.7, 1.0\text{Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.91 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.14 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

実施例 76: (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 91] の製造

実施例 76-1: N^α -(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)- N^δ -Boc-L-オルニチン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド (化合物 XI-13) の合成

実施例 68-1 で得られた化合物 997.9mg を DMF 20ml に溶解しジエチルアミン 2.0ml を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを DMF 20ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 469.3mg、HOBt 245.0mg、実施例 1-2 で得られた化合物 598.9mg を加え、室温で 21 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l 塩酸水溶液、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, クロロホルム/メタノール=30/1) によって精製し、標記の化合物 603.4mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=710[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.22-1.55$ (2H, m), 1.31, 1.36 and 1.38 (18H, s), 1.51 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.60-1.72 (2H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 4.39-4.60 (5H, m), 5.70 (1H, quint., $J=7.1\text{Hz}$), 6.78 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.18-7.37 (4H, m), 7.46-7.57 (4H, m), 7.78 (1H, td, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

実施例 76-2: (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 91] の合成

実施例 76-1 で得られた化合物 408.9mg をメタノール 4ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン 4ml を加えて、室温で 3.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これをメタノール 4ml に溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 124.8mg 及び、水素化シアノホウ素ナトリウム 73.2mg を加え、酢酸 50 滴を加えて pH を 4-5 付近に調整し、室温で 12.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水= 7/3/0.5) によって精製し、標記の化合物 211.5mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=641[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.51$ (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.68-2.02 (7H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.01-3.15 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.38-4.47 (1H, m), 4.57-4.63 (1H, m), 5.70 (1H, quint., $J=6.8\text{Hz}$), 7.37-7.41 (1H, m), 7.43-7.61 (5H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 7.68 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.97 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.44 (1H, m), 8.64-8.67 (2H, m), 8.90 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 9.23 (2H, br), 10.07 (2H, br).

実施例 77: (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 2-(3-インドリル)エチルアミド [化合物 No. 92] の製造

実施例 77-1: N^α-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)-N^δ-Boc-L-オルニチン 2-(3-インドリル)エチルアミド(化合物 XI-14)の合成

実施例 17-5 で得られた化合物 1.006g を DMF 20ml に溶解しジエチルアミン 2.0ml を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これを DMF 20ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 499.0mg、HOBt 255.2mg、実施例 43-2 で得られた化合物 696.7mg を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l 塩酸水溶液、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, クロロホルム/メタノール=30/1) によって精製し、標記の化合物 860.9mg を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.): m/z=749 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.25-1.80 (4H, m), 1.33, 1.37 and 1.43 (18H, 2s), 2.83-2.92 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.32-3.52 (2H, m), 4.34-4.52 (3H, m), 4.95-5.08 (2H, m), 6.82 (1H, t, J=5.6Hz), 6.98 (1H, td, J=7.0, 1.0Hz), 7.05 (1H, td, J=7.0, 1.0Hz), 7.19 (1H, s), 7.20-7.40 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=8.1Hz), 7.66-7.64 (4H, m), 7.77 (1H, td, J=7.6, 1.7Hz), 8.09-8.21 (2H, m), 8.24-8.31 (1H, m), 8.52-8.64 (2H, m), 10.83 (1H, d, J=1.7Hz).

実施例 77-2: (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 2-(3-インドリル)エチルアミド [化合物 No. 92] の合成

実施例 77-1 で得られた化合物 469.7mg をメタノール 4.7ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン 4.7ml を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、真空乾燥した。これをメタノール 4ml に溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 143.9mg 及び、水素化シアノホウ素ナトリウム 78.7mg を加え、酢酸 55 滴を加えて pH を 5 付近に調整し、室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をメタノールに溶解した後に Amberlite IRA-410 を加えて中和した後に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15g,

クロロホルム/メタノール= 10/2) によって精製し、標記の化合物 191.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=680[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.50-1.73 (4H, m), 1.73-1.91 (4H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.61-2.78 (4H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.20 (2H, s), 4.47-4.53 (1H, m), 6.98 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.13-7.22 (2H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.43-7.61 (7H, m), 7.76 (1H, td, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 8.08-8.17 (1H, m), 8.20-8.30 (2H, m), 8.34 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.52 (1H, ddd, $J=4.9, 1.7, 1.0\text{Hz}$), 8.62-8.72 (1H, m), 10.85 (1H, s).

実施例 78: N^α -4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル- N^ϵ -ニトロアルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 93] の製造

実施例 78-1: N^α -Boc- N^ϵ -ニトロアルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド (化合物 XXVII-8) の合成

市販の N^α -Boc- N^ϵ -ニトロアルギニン 3.00g をジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン 3.96ml および (S)-1-(1-ナフチル)エチルアミン 1.69g を加えた。この溶液を氷冷し、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド (以下 DMC) 2.38g のジクロロメタン溶液 20ml を 60 分間で滴下した。滴下終了後、反応液を室温に戻して 70 分間攪拌した。反応終了後、1mol/l 塩酸水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=25/1) によって精製し、目的物 4.10g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=473[M+1]^+$

実施例 78-2: N^α -4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル- N^ϵ -ニトロ-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド (化合物 XXIX-13) の合成

実施例 78-1 で得られた化合物 1.0009g をメタノールに溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサンを加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、濃縮乾固し、真空乾燥した後、ジクロロメタン 20ml を加えて溶解し、トリエチルアミン 1.25ml 及び実施例

1-2 で得られた化合物 721.4mg を加え氷冷した。ここに DMC439.1mg のジクロロメタン溶液 5ml を 20 分間で滴下し、氷冷下で 35 分間攪拌した。反応終了後、1mol/l 塩酸水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50g、クロロホルム/アセトン= 2/1)によって精製し、目的物 745.3mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=697 [M+1]^+$

実施例 78-3: N^α-4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-N^ε-ニトロアルギニン (S)-1-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 93]の合成

実施例 78-2 で得られた化合物 204.1mg をメタノール 1ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン 1ml を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をメタノールと共沸した後、減圧乾燥することにより標記の化合物 196.1mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=597 [M+1]^+$

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.51 (3H, d, J=6.8Hz), 1.45-1.60 (2H, m), 1.62-1.81 (2H, m), 3.09-3.23 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.51-4.58 (1H, m), 5.70 (1H, quint., J=6.8Hz), 7.42-7.58 (6H, m), 7.62 (2H, d, J=8.1Hz), 7.82 (1H, d, J=7.8Hz), 7.90 (1H, td, J=7.8, 2.0Hz), 7.94 (1H, d, J=7.8Hz), 7.96 (2H, d, J=8.1Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5Hz), 8.49 (2H, brs), 8.66 (1H, ddd, J=4.9, 1.7, 1.0Hz), 8.73 (1H, brs), 9.60-9.78 (1H, br).

実施例 79: (2R)-2-(4-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミドの製造[化合物 No. 94]

実施例 79-1: 4-(N-Boc-(N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)安息香酸 (化合物 VII-12)の合成

市販のプロモメチル安息香酸メチルエステル 10.01g を DMF 100ml に溶解し、フタルイミドカリウム 9.70g を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、濃

縮し、水を加えてクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸水素ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し白色固体 12.91g を得た。このうちの 7.56g をメタノール 100ml に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 6.25ml を加えて 60℃で 1.5 時間撹拌した。反応終了後、析出した固体を濾別し、溶媒を留去した。ここに水を加えてクロロホルムで抽出し、0.3mol/l 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。ここにメタノール 120ml 及び 2-イミダゾールカルボアルデヒド 2.35g を加えて室温で 2 日間撹拌した。反応終了後析出している固体を濾取した。液層は濃縮乾固した後に無水メタノール 30ml を加えて洗浄し、固体を濾別した。この固体と先に濾取した固体を併せてメタノール 86ml に懸濁し、ホウ素化水素ナトリウム 1.42g を氷冷下で加えた。これを室温で 1 時間撹拌し、溶媒を留去した。水を加えた後にクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧濃縮、乾燥を行い無色粘稠液体 4.32g を得た。このうち 4.28g を DMF 65ml に溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボネート 8.9ml を加えて室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、THF 43ml、メタノール 43ml 及び 1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 43ml を加えて室温で 14 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水 5ml を加えて注意深く 1mol/l 塩酸水溶液を加えて酸析物を濾取、乾燥することにより標記の化合物 4.87g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=332[M+1]^+$

実施例 79-2: N^α-(4-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフトイル)-N^δ-Boc-D-オルニチン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XI-15)の合成

市販の (S)-1-(1-ナフチル)エチルアミン 414.6mg を DMF 10ml に溶解し、市販の N^α-Fmoc-N^δ-Boc-D-オルニチン 1.0006g、WSCl 塩酸塩 414.6mg、HOBt 375.5mg を加えて室温で 3 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて、1mol/l 塩酸水溶液、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して白色固体 1.38g を得

た。これを DMF 27ml に溶解し、ジエチルアミン 2.7ml を加えて室温で 40 分間攪拌した後に溶媒を留去、減圧乾燥した。再度 DMF 27ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 633.5mg、HOBt 335.9mg、実施例 79-1 で得られた化合物 734.7mg を加えて室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて、蒸留水、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(55g, クロロホルム/メタノール=25/1)によって精製し、標記の化合物 906.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=699 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.35$ and 1.38 (9H, 2s), $1.35-1.60$ (2H, m), 1.50 (3H, d, $J=6.8$ Hz), $1.68-1.82$ (2H, m), $2.90-3.00$ (2H, m), $4.30-4.55$ (5H, m), 5.70 (1H, quint, $J=6.8$ Hz), 6.84 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 6.95 (2H, brs), $7.19-7.31$ (2H, m), $7.44-7.59$ (3H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

実施例 79-3: (2R)-2-(4-(N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 94] の合成

実施例 79-3 で得られた化合物 504.9mg をメタノール 2.5ml に溶解し、4mol/l-塩酸/ジオキサン溶液 2.5ml を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、メタノールに再溶解し、アンバーライト IRA-410 で中和した。溶媒を留去し、メタノール 50ml に再溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 0.1928g、酢酸 0.5ml 及びシアノホウ素化ナトリウム 0.0861g を加えて室温で 3 日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに懸濁した後に 0.5mol/l 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)で精製し、標記の化合物 312.3mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=630 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ = 1.48 (3H, d, J =6.8Hz), 1.42-1.70 (4H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.62-3.70 (1H, m), 4.49-4.55 (1H, m), 5.69 (1H, quint, J =6.8Hz), 6.81 and 6.99 (2H, br), 7.15-7.19 (1H, m), 7.40 (1H, d, J =8.5Hz), 7.41 (1H, d, J =8.8Hz), 7.44-7.55 (2H, m), 7.59 (1H, d, J =7.3Hz), 7.79 (1H, d, J =8.3Hz), 7.81 (2H, d, J =8.5Hz), 7.92 (1H, d, J =7.6Hz), 8.09 (1H, d, J =8.1Hz), 8.32-8.36 (1H, m), 8.38 and 8.45 (1H, d, J =8.1Hz), 8.56 and 8.58 (1H, d, J =8.1Hz).

実施例 80: N^α -4-(N -2-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 95] の製造

実施例 80-1: N^α -(4-(N -Boc- N -(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル- N^α -pmc-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド (化合物 XXIX-14) の合成

実施例 71-1 で得られた化合物 750.5mg (0.920mmol) を DMF 15ml に溶解し、ジエチルアミン 1.5ml を加えて室温で 30 分間攪拌した後に溶媒を留去、減圧乾燥した。再度 DMF 15ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 269.0mg、HOBt 140.4mg、実施例 79-1 で得られた化合物 326.4mg を加えて室温で 2 日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて、0.5mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, クロロホルム/メタノール=20/1) によって精製し、目的の化合物 237.4mg (28.5%) を白色固体として得た。
MS (FAB, Pos.): m/z =907 $[\text{M}+1]^+$

実施例 80-2: N^α -4-(N -2-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 95] の合成

実施例 80-1 で得られた化合物 210.1mg をクロロホルム 4.2ml に溶解し、メタンスルホン酸 0.45ml を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応終了後、濃縮乾固し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、メタノールを加えて再度溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, クロロホルム/メタノール/水

=7/3/0.5)で精製し、フラクションを濃縮、減圧乾燥して標記の化合物のメタンスルホン酸塩 99.6mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=541 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ =1.41-1.61 (2H, m), 1.51 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.65-1.82 (2H, m), 2.38 (12H, s), 3.02-3.12 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.52-4.58 (1H, m), 5.71 (1H, quint, $J=6.8\text{Hz}$), 6.7-7.4 (4H, br), 7.46-7.58 (5H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.68 (2H, s), 7.83 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

実施例 81: (2S)-2-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリル-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフトレンメチレンアミド [化合物 No. 96] の製造

実施例 81-1: メチル 4-(N-Boc-N-(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチルアミノ-メチル)安息香酸 (化合物 VI-9) の合成

市販のアミノメチル安息香酸メチルエステル 1.00g と 1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 0.68g をメタノール 10ml に溶解させ、0℃ 攪拌中、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.95g を加え、一時間攪拌した。室温に戻して更に 45 分攪拌した。反応液を濃縮した後、クロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、更に蒸留水と飽和食塩水で洗浄した後、有機層を減圧下、濃縮乾燥し、これを DMF 30ml に溶解した。ここにトリエチルアミン 0.61g を滴下し、無水ジ-*t*-ブチルジカーボネートを室温下で滴下し 3 時間半攪拌した。反応液は減圧下濃縮乾燥し、残渣にクロロホルムを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、蒸留水と飽和食塩水で洗浄し、有機層は減圧下濃縮乾固した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (100g、クロロホルム/メタノール=50/1) で精製し、標記の化合物 1.33g を黄色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=360 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ =1.47, 1.53 (9H, 2s), 3.49, 3.61 (3H, 2s), 3.91 (1H, s), 4.47 (2H, s), 4.50 (brs, 2H), 6.80 (1H, brs), 6.93 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.22 (1H, brs), 7.95 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.02 (1H, s).

実施例 81-2: N-Boc-N-(1-メチルイミダゾール-2-イル)アミノメチル安息香酸
(化合物 VII-13)の合成

実施例 81-1 で得られた化合物をメタノール 10ml に溶解させ、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 10ml を滴下し、室温で 3 時間半撹拌した。反応液にイオン交換樹脂 (CG 50) を添加し、pH を中性近傍とし、1 時間静置の後、グラスフィルターで樹脂を除去した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、反応粗体黄色固体を 1.39g 得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (100g、クロロホルム/メタノール=50/1) で精製し、標記の化合物 1.33g、黄色油状物を得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=346[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.34, 1.42$ (9H, 2s), 3.56 (3H, s), 4.39-4.48 (4H, brs), 6.80 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.08 (1H, brs), 7.24 (1H, brs), 7.89 (2H, s, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例 81-3: N $^{\alpha}$ -(1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチルベンゾイル-L-N $^{\delta}$ -Boc-L-オルニチン 1-ナフタレンメチレンアミド(化合物 XI-16)の合成

実施例 23-1 で得られた化合物 1.50g を DMF30ml に溶解させ、室温下ジエチルアミン 3.0ml を滴下した。そのまま 2 時間半撹拌し、反応液を減圧下濃縮して、乾燥した。これを DMF30ml に溶解し、WSCI 塩酸塩 0.73g、DMAPO.46g を加え、実施例 81-2 で得られた化合物 0.87g を加えた。室温下一晩の撹拌の後、反応液を減圧下濃縮、乾固した。残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l 塩酸、蒸留水、そして飽和食塩水で洗浄した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (120g、クロロホルム/メタノール=20/1) で精製し、標記の化合物 0.73g を黄色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=699[M+1]$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.36-1.42$ (9H, brs), 1.46-1.51 (2H, brs), 1.71-1.76 (2 H, brs), 2.29 (2H, m), 3.57 (3H, brs), 4.36-4.50 (5H, brs), 4.75 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 6.82 (2H, brs), 7.09 (1H, brs), 7.22 (1H, brs), 7.46 (2H, s), 7.53 (3H, m), 7.85 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.05 (1H, m), 8.45 (1H, brs), 8.51 (1H, brs).

実施例 81-4: (2S)-2-((1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリル-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフタレンメチレンアミド[化合物 No. 96]の合成

実施例 81-3 で得られた化合物 0.19g をメタノール 4ml に溶解させ、室温中で 4mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 4ml を滴下し、そのまま 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し反応粗体を無色油状物として 0.20g 得た。これと 5,6,7,8-テトラヒドロキノリノン 0.05g をメタノール 4ml に溶解させた。室温下、トリエチルアミン 0.08g を滴下した。ここに酢酸を加え、pH を 4 近傍とした。そこへ、シアノホウ素化水素ナトリウム 0.07g を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (9g、クロロホルム/メタノール=5/1) で精製し、これを 1mol/l 塩酸水で処理し、標記化合物の塩酸塩 0.07g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=630[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.73-1.84 (3H, brs), 1.86-1.91 (3H, brs), 1.98 (1H, brs), 2.29 (1H, brs), 2.79 (2H, m), 2.95 (1H, brs), 3.08 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.41 (3H, brs), 4.53-4.60 (3H, brs), 4.76 (2H, d), 7.37 (1H, m), 7.46 (2H, d), 7.54 (2H, m), 7.67 (1H, d), 7.74 (2H, d), 7.76 (2H, d), 7.84 (1H, m), 7.94 (1H, m), 8.00 (2H, m), 8.07 (1H, m), 8.46 (1H, m), 8.69-8.74 (2H, m), 9.14 (1H, brs), 10.73 (1H, brs).

実施例 82: N^{α} -(4-((N-(1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-カルボニル)-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 97]の製造

実施例 82-1: N^{α} -(4-((N-Boc-N-(1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-カルボニルアミノ)- N^{ϵ} -Pmc-L-アルギニン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XXIX-15)の合成

実施例 48-1 で得られた化合物 0.3131g を DMF 7ml に溶解し、ジエチルアミン 0.056g を加え、1.5 時間攪拌したのち溶媒留去した。残渣を DMF 6ml に溶解させて実施例 74-3 で得られた化合物 0.167g と HOBt 0.0778g および WSCI 塩酸塩 0.110g を加えて 19 時間攪拌し、水を添加して溶媒留去した。残渣にクロロホルムを添

加して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g, 5%メタノール/クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物 0.3137g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=971 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.28$ (6H, s), $1.38-1.70$ (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.60 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.78 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.07 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.58 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), $3.18-3.30$ (2H, m), 3.54 and 3.68 (3H, s), 4.39 and 4.53 (2H, s), $4.74-4.84$ (1H, m), 4.96 (2H, s), 5.85 (1H, quint., $J=6.8\text{Hz}$), 6.03 and 6.16 (1H, bs), 6.80 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.39 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), $7.44-7.55$ (5H, m), 7.59 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.01 (2H, bs), 8.23 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

実施例 82-2: N^α -(4-((N-(1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-カルボニル)-L-アルギニン(1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 97]の合成

実施例 82-4 で得られた化合物 0.3099g をクロロホルム 3.2ml に溶解し、この溶液を氷冷して、TFA 3.2ml を添加し、室温下 3.5 時間攪拌して溶媒留去した。反応終了後、1mol/l 塩酸とクロロホルムを添加して混合し、水相を分離してクロロホルムで洗浄したのち溶媒留去した。得られた残渣を 1mol/l 塩酸に溶解させて溶媒留去した。残渣を水-アセトンから再沈殿し、沈澱物を濾集、乾燥することにより、標記の化合物の塩酸塩 0.2088g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=1.50-1.62$ (2H, m), 1.56 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), $1.62-1.75$ (1H, m), $1.76-1.84$ (1H, m), $3.08-3.15$ (2H, m), 3.89 (3H, s), $4.55-4.68$ (3H, m), 4.80 (2H, s), 5.78 (1H, quint., $J=7.1\text{Hz}$), $7.49-7.73$ (7H, m), 7.78 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.79 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

実施例 83: N^α-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-カルボニル) L-アルギニン (1'S)-N-メチル-N-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド[化合物 NO. 98]の製造

実施例 83-1: N^α-Fmoc-N^ε-Pmc-L-アルギニン (1'S)-N-メチル-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド(化合物 XXVII-9)の合成

市販の N^α-Fmoc-N^ε-pmc-アルギニン 1.000g を DMF20ml に溶解し、HOBt0.224g を加えて氷冷し、WSCI 塩酸塩 0.318g を加えて、室温下 15 時間撹拌した。反応液を濃縮しクロロホルムを添加して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水層をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40g, 2%メタノール/クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物 0.5749g を淡黄色粘稠液体として得た。

MS (FAB, Pos.): m/z=830[M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ=1.26 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.38-1.60 (4H, m), 1.62 (3H, d, J=7.1Hz), 1.77 (2H, t, J=7.1Hz), 2.04 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.49 (6H, s), 2.56 (2H, t, J=7.1Hz), 2.95-3.05 (1H, m), 3.16-3.26 (1H, m), 4.21 (1H, t, J=7.1Hz), 4.37 (1H, dd, J=10.5, 7.1Hz), 4.43 (1H, dd, J=10.5, 7.1Hz), 4.57 (1H, t, J=8.3Hz), 5.87 (2H, bs), 6.09 (1H, d, J=8.3Hz), 6.52 (1H, q, J=6.6Hz), 7.31 (1H, t, J=7.1Hz), 7.33 (1H, t, J=7.1Hz), 7.38-7.51 (6H, m), 7.54 (1H, d, J=7.1Hz), 7.60 (2H, t, J=6.8Hz), 7.76-7.90 (5H, m).

実施例 83-2: N^α-(4-((N-Boc-N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-カルボニル)-N^ε-Pmc-L-アルギニン (1'S)-N-メチル-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド(化合物 XXIX-16)の合成

実施例 83-1 で得られた化合物 0.2356g を DMF5ml に溶解し、ジエチルアミン 0.042g を加えて、1.5 時間撹拌したのち溶媒留去した。残渣を DMF5ml に溶解させて実施例 17-4 で得られた化合物 0.108g、HOBt0.0581g 及び WSCI 塩酸塩 0.164g を添加して 6 日間撹拌した。反応液に水を添加して溶媒留去し、クロロホルムを添加して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び 1mol/l 塩酸水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフ

イー (20g, 5%メタノール/クロロホルム) で精製することにより、標記の化合物 0.1814g を淡黄色粘稠液体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=971 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.27$ and 1.28 (9H, s), 1.40 – 1.60 (4H, m), 1.50 (9H, s), 1.67 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.50 (6H, s), 2.56 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.04 – 3.26 (1H, m), 3.34 – 3.42 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.96 (2H, s), 5.14 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 6.07 and 6.31 (2H, bs), 6.54 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.96 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.43 – 7.60 (6H, m), 7.68 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.04 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.35 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例 83-3: N^α -(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-カルボニル) L-アルギニン (1'S)-N-メチル-N-(1'-(1-ナフチル)エチル)アミド[化合物 NO. 98]の合成

実施例 83-1 で得られた化合物 0.1814g をクロロホルム 1.8ml に溶解し、TFA 1.8ml を加えて室温下 5 時間攪拌して、溶媒留去した。残渣に 1mol/l 塩酸、クロロホルムを添加し、水層を分離してクロロホルムで洗浄したのち溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2g, クロロホルム/メタノール/32%A cOH=7/3/0.5) を通過させたのち、1mol/l 塩酸 2ml に溶解して溶媒留去し、水に溶解させてアセトンを添加し、発生した油状物を遠心分離機で沈澱させて、上清を除き、残った溶媒を留去して、再び少量のメタノールに溶解させ、酢酸エチルを添加して固形物を析出させて、溶媒留去することにより標記の化合物の塩酸塩 0.0566g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=605 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=1.50$ – 1.76 (4H, m), 1.61 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.61 (3H, s), 3.00 – 3.15 (2H, m), 4.65 (2H, s), 4.82 – 4.92 (1H, m), 4.85 (2H, s), 6.41 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 7.50 – 7.62 (4H, m), 7.64 – 7.75 (9H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.30 (1H, dd, $J=7.1, 1.2\text{Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 9.01 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

実施例 84: N^α-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)-L-アルギニン (1'
S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 NO. 99]の製造

実施例 84-1: N^α-(4-((N-Boc-N-2-ピコリルアミノ)メチル)ナフトイル)-N^ε-Pm
c-L-アルギニン (1' S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XXIX-17)の合成

実施例 48-1 で得られた化合物 0.200g を DMF4ml に溶解し、ジエチルアミン 0.054g を添加して 2 時間撹拌したのち溶媒留去して得られた粘稠液体に、実施例 43-2 で得られた化合物 0.0962g と HOBt0.0497g を加えて DMF5ml に溶解させ、WSC I 塩酸塩 0.071g を加えて、16 時間撹拌した。反応液に水を加えて濃縮し、クロロホルムを添加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を浸潤させた固層抽出カラム Chem-Elut (CE1003) で処理して、溶媒留去した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 4%メタノール/クロロホルム) で精製することにより、標記の化合物 0.1504g を白色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=968[M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ = 1.29 (6H, s), 1.44 and 1.48 (9H, s), 1.40-1.70 (4H, m), 1.59 (3H, d, J=5.4Hz), 1.78 (2H, t, J=6.6Hz), 2.08 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.58 (3H, t, J=6.3Hz), 3.20-3.30 (2H, m), 4.38 and 4.53 (2H, s), 4.78-4.86 (1H, m), 4.99 and 5.03 (2H, s), 5.80-5.88 (1H, m), 5.92-6.00 and 6.10-6.22 (2H, bs), 7.05-7.20 (3H, m), 7.34-7.60 (8H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.83 (1H, d, J=7.8Hz), 7.94-8.06 (2H, m), 8.18-8.30 (2H, m), 8.49 (1H, s).

実施例 84-2: N^α-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフトイル)-L-アルギニン
(1' S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 NO. 99]の合成

実施例 84-1 で得られた化合物 0.1448g をクロロホルム 1.5ml に溶解し、この溶液を氷冷し、TFA1.44ml を添加して室温下 4 時間撹拌したのち溶媒留去した。メタノールに溶解してイオン交換樹脂 (Amberlite, IRA-410) で中和したのち、濾過、溶媒留去して、1mol/l 塩酸を加え溶媒留去した。メタノールと共沸脱水したのち、真空乾燥して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) で精製し、得られた固形物に 1mol/l 塩酸を加えて溶媒留去し、メタノールと共沸したのち、メタノールに溶解してアセトン

で再沈澱させ、溶媒留去することにより、標記の化合物の塩酸塩 0.0981g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=602[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.50-1.64$ (2H, m), 1.56 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.64-1.76 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 4.77 (2H, s), 5.778 (1H, quint., $J=7.1\text{Hz}$), 7.20-7.40 (2H, bs), 7.48-7.72 (9H, m), 7.81 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.90-8.00 (3H, m), 8.15 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.86 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 9.91 (2H, bs).

実施例 85: N^α -(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフタレン-1-カルボニル)-L-アルギニン-D-3-(1-ナフチル)アラニン メチルエステル[化合物 No. 100]の製造

実施例 85-1:D-3-(1-ナフチル)アラニン メチルエステルの合成

メタノール 1ml を -10°C に冷却し、攪拌しながらチオニルクロライド 0.091g を徐々に加えた。10 分後、市販の D-3-(1-ナフチル)アラニン 0.04569g を添加して、室温下 21 時間攪拌したのち減圧濃縮した。メタノール 12ml を添加して溶媒留去を 2 回繰り返す、得られた混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムに分配させて分液し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去することにより、標記の化合物 40.3mg を無色液体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=230[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=3.14$ (1H, dd, $J=13.9, 8.8\text{Hz}$), 3.69 (1H, dd, $J=13.9, 4.9\text{Hz}$), 3.91 (1H, dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, 6.1Hz), 7.42 (1H, dd, 7.1, 1.0Hz), 7.48-7.57 (2H, m), 7.78 (1H, d, 8.3Hz), 7.87 (1H, dd, $J=8.1, 1.2\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

実施例 85-2: N^α -Fmoc- N^ϵ -Pmc-L-アルギニン-D-3-(1-ナフチル)アラニン メチルエステル(化合物 XXVII-10)の合成

市販の N^α -Fmoc- N^ϵ -pmc-アルギニン 0.1258g を DMF 2ml に溶解し、HOBt 0.0233g、WSCl 塩酸塩 0.0473g、及び実施例 85-1 で得られた化合物 0.0377g を DMF 2ml に溶

解した反応液を加えて、3日間撹拌した。反応液に水を添加して溶媒留去し、残渣をクロロホルムに溶解して、1mol/l 塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(7g、5%メタノール/クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物 0.1497g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=874[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.25$ (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.28-1.46 (3H, m), 1.54-1.66 (1H, m), 1.73 (2H, t, 6.8Hz), 2.08 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.57 (2H, t, 6.8Hz), 2.59 (3H, s), 3.02-3.22 (2H, m), 3.41 (1H, dd, $J=14.2, 8.8\text{Hz}$), 3.63 (3H, s), 3.666 (1H, dd, $J=14.2, 5.6\text{Hz}$), 4.09 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.14-4.20 (1H, m), 4.24-4.33 (2H, m), 4.90-4.96 (1H, m), 5.75 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.01 (1H, bs), 7.20-7.30 (4H, m), 7.36 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.44-7.53 (4H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.73 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.052 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

実施例 85-3: N^a -(4-((N-Boc-N-2-ピコリルアミノ)メチル)ナフタレン-1-カルボニル)- N^c -Pmc-L-アルギニン-D-3-(1-ナフチル)アラニン メチルエステル(化合物 XXIX-18)の合成

実施例 85-2 で得られた化合物 0.142g を DMF 5ml に溶解し、ジエチルアミン 0.036g を添加して 1.5 時間撹拌したのち溶媒留去し、得られた残渣に実施例 43-2 で得られた化合物 0.0701g と HOBt 0.0329g を加えて 5ml の DMF に溶解させ、WSCl 0.0467g を添加して 38 時間撹拌した。反応液に水を添加して濃縮し、クロロホルムに溶解させて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g、4%メタノール/クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物 0.1612g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=1026[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.28$ (6H, s), 1.38-1.56 (3H, m), 1.43 and 1.47 (9H, s), 1.64-1.76 (1H, m), 1.77 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.08 (3H, s), 2.50-2.62 (8H, m), 3.04-3.22 (2H, m), 3.40 (1H, dd, $J=13.9, 9.3\text{Hz}$), 3.64-3.72 (1H, m), 3.65 (3H, s), 4.37 and 4.51 (2H, s),

4. 73 (1H, dd, $J=13.7, 8.3$ Hz), 4. 94-5. 04 (3H, m), 6. 08 (2H, bs), 6. 94-7. 02 (1H, m), 7. 05-7. 15 (2H, m), 7. 20-7. 36 (6H, m), 7. 42-7. 62 (7H, m), 7. 69 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7. 80 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8. 06 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8. 20 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8. 48 (1H, bs).

実施例 85-4: N^α-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフタレン-1-カルボニル)-L-アルギニン-D-3-(1-ナフチル)アラニン メチルエステル[化合物 No. 100]の合成

実施例 85-3 で得られた化合物 0. 04066g をクロロホルム 0. 4ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0. 20ml を加えて 8 時間攪拌したのち溶媒留去した。メタノールと 2 回共沸したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0. 5) で精製し、塩酸-メタノール溶液で処理して溶媒留去することにより、標記の化合物の塩酸塩 0. 0307g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=660[M+1]^+$

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : $\delta=1.33-1.41$ (2H, m), 1. 45-1. 53 (1H, m), 1. 60-1. 67 (1H, m), 3. 02-3. 09 (2H, m), 3. 35 (1H, dd, $J=14.2, 10$ Hz), 3. 66-3. 70 (1H, m), 3. 67 (3H, s), 4. 47 (2H, s), 4. 56 (1H, dd, $J=8.3, 5.9$ Hz), 4. 67-4. 72 (1H, m), 4. 77 (2H, s), 7. 40 (1H, dd, $J=8.3, 7.1$ Hz), 7. 46-7. 49 (2H, m), 7. 52-7. 71 (7H, m), 7. 77 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7. 82 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8. 12 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8. 22 (1H, dd, $J=8.3, 1$ Hz), 8. 29 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8. 66 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8. 70 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8. 80 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 9. 75 (2H, bs).

実施例 86: N^α-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフタレン-1-カルボニル)-L-アルギニン-D-3-(1-ナフチル)アラニン [化合物 No. 101]の製造

実施例 85-3 で得られた化合物 0. 0727g をメタノール 0. 5ml 及び THF 1ml に懸濁させ、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 0. 08ml を加えて室温下 1 時間攪拌した。溶媒留去ののちメタノールに溶解して、Amberlite CG-50 で処理した。溶媒留去し、クロロホルム 0. 7ml に溶解させてトリフルオロ酢酸 0. 7ml を添加し、10 時間攪拌して溶媒留去した。1mol/l 塩酸を添加してジクロロメタンで 2 回洗浄、水層を溶媒留去して、Amberlite CG-50 で処理した。溶媒留去ののちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (500mg, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0. 5) で精製

することにより、標記の化合物 0.0507g を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=646 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.32-1.42$ (2H, m), $1.43-1.49$ (1H, m), $1.59-1.65$ (1H, m), $3.00-3.11$ (2H, m), 3.29 (1H, dd, $J=14.2, 10.3\text{Hz}$), $3.67-3.72$ (1H, m), 4.465 (2H, s), $4.56-4.67$ (2H, m), 4.77 (2H, s), 7.40 (1H, dd, $J=8.1, 6.8\text{Hz}$), $7.46-7.55$ (3H, m), $7.58-7.64$ (4H, m), 7.68 (1H, ddd, $J=8.3, 6.8, 1.2\text{Hz}$), $7.75-7.82$ (3H, m), $7.90-7.95$ (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.22 (1H, dd, $J=8.5, 1.0\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 9.85 (2H, bs).

実施例 87: (2S)-2-(8-2-ピコリルアミノメチルキノリン-5-カルボニル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 102] の製造

実施例 87-1: 5-ヨード-8-メチルキノリン (化合物 II-1) の合成

市販の 8-メチルキノリン 5.002g と硫酸銀 5.446g を濃硫酸 50ml に溶解させ、水 6ml を加えて 80℃まで加熱した。ここにヨウ素 9.753g を数回にわけて添加したのち、5 時間攪拌して硫酸銀 0.5446g を加え、0.5 時間攪拌したのち、さらにヨウ素 0.9753g を添加して、1 時間攪拌した。反応液を室温に冷却して水で希釈し、亜硫酸ナトリウムで過剰量のヨウ素を除去した。固形物をガラスフィルターで濾別して、水酸化ナトリウム水溶液で強アルカリ性に調整し、発生した固形物をガラスフィルターで除去、クロロホルムで水層を抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (210g, 30%クロロホルム/35%ベンゼン/35%ヘキサン) で精製することにより、標記の化合物 8.2066g, を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=270 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta = 2.78$ (3H, s), 7.30 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.5, 4.2\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.38 (1H, dd, $J=8.5, 1.7\text{Hz}$), 8.91 (1H, dd, $J=4.2, 1.7\text{Hz}$).

実施例 87-2: 8-メチルキノリン-5-カルボン酸 (化合物 II-2) の合成

窒素雰囲気下、実施例 87-1 で得られた化合物 4g をジエチルエーテル 100ml に

溶解し、-55℃まで冷却した。ここに n-ブチルリチウム/15%ヘキサン溶液 21.1 ml を-50℃以下で滴下して 20 分間攪拌した。室温まで昇温させ、水を添加して低極性物をクロロホルムで抽出した。水層に 1mol/l 塩酸を加えて酸析させ、固形物を濾集、希塩酸で洗浄、真空乾燥させることにより、標記の化合物 1.8869g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=188[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=2.78$ (3H, d, $J=0.6\text{Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=8.7, 4\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=7.5, 0.6\text{Hz}$), 8.18 (1H, d, 7.5Hz), 8.99 (1H, dd, $J=4.1, 1.8\text{Hz}$), 9.34 (1H, dd, $J=8.7, 1.8\text{Hz}$), 13.24 (1H, bs).

実施例 87-3: メチル 8-メチルキノリン-5-カルボン酸 (化合物 III-3) の合成

実施例 87-2 で得られた化合物 1g をメタノール 25ml に溶解し、塩酸ガスを通じて、15 時間攪拌したのち溶媒留去した。得られた残渣を水に溶解させ、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加えて析出した固形物を濾集、さらに濾液をクロロホルムで抽出して、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去することにより、固形物を得た。これらの固形物を合わせて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, クロロホルム) で精製することにより、標記の化合物 0.7337g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=202[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=2.87$ (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.52 (1H, dd, $J=8.8, 3.9\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.98 (1H, dd, $J=3.9, 1.7\text{Hz}$), 9.39 (1H, dd, $J=8.8, 1.7\text{Hz}$).

実施例 87-4: メチル 8-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノ)メチルキノリン-5-カルボン酸 (化合物 VI-11) の合成

実施例 87-3 で得られた化合物 0.726g を四塩化炭素 15ml に溶解した。ここに N-ブロモスクシンイミド 0.676g およびアゾビスイソブチロニトリル 0.059g を加えて 70℃で 3 時間攪拌した。反応終了後、溶液中の固体をろ過で除去し、1mol/l 水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶

媒を留去した。これを DMF10ml に溶解し、2-ピコリルアミン 1.173g 及び炭酸カリウム 0.51g を加えて室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し残渣をクロロホルムに溶解し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を DMF10ml に溶解し、トリエチルアミン 1.098g 及びジ-*t*-ブチルジカルボネート 2.49ml を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60g, 酢酸エチル/ヘキサン=2/3) で精製し、標記の化合物 0.7372g を淡赤色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=408[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.40\text{and}1.43$ (9H, 2s), 4.00and4.01 (3H, 2s), 4.70and4.77 (2H, s), 5.22and5.31 (2H, 2s), 7.15 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.24and7.36 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.47-7.54 (2H, m), 7.60and7.73 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.65and7.66 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.29and8.50 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 9.35and9.38 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

実施例 87-5: 8-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)キノリン-5-カルボン酸(化合物 VII-15)の合成

実施例 87-5 で得られた化合物 0.7308g を THF7ml 及びメタノール 7ml に溶解し、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 7ml を加えて質おいで 19 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を蒸留水に溶解させて塩酸酸性にして酸析した。固体を濾取震源圧乾燥することにより標記の化合物 0.619g を淡桃色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=394[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.43\text{and}1.53$ (9H, 2s), 4.80and4.91 (2H, s), 5.14and5.25 (2H, 2s), 7.22-7.36 (2H, m), 7.47and7.49 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.56and7.61 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.83and7.85 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 8.06and8.08 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 9.02and9.10 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例 87-6: N^a (8-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)キノリン-5-カルボニル)-N -Boc-L-オルニチン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XI-17)の合成

実施例 68-1 で得られた化合物を DMF10ml に溶解し、ジエチルアミン 1ml を加えて室温で 3.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を DMF10ml に溶解し WSCI 塩酸塩 0.237g, HOBt0.166g 及び実施例 87-5 で得られた化合物 0.356g を加えて室温で 19 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (45g、クロロホルム/メタノール=30/1) で精製し、標記の化合物 0.660g を淡桃色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=761 [M+1]⁺

実施例 87-7: (2S)-2-(8-2-ピコリルアミノメチルキノリン-5-カルボニル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 102]の合成

実施例 87-6 で得られた化合物 0.651g をメタノール 13ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン 13ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、メタノールに再溶解した後アンバーライト IRA-410 で中和した。溶媒を留去した後に残渣をメタノールに溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 0.151g 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.108g, 酢酸 10 滴を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) で精製し、塩酸で処理することにより標記の化合物の塩酸塩 0.1512g を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=692 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.55 (3H, d, J=7.1Hz), 1.64-2.05 (7H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 2.90-3.04 (1H, m), 4.36-4.50 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.60-4.70 (1H, m), 4.86 (2H, s), 5.77 (1H, quint, J=7.1Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.46-7.63 (6H, m), 7.68-7.73 (2H, m), 7.92-7.97 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=7.6Hz), 8.14 (1H, d, J=

8. 5Hz), 8. 47 (1H, d, J=4. 4Hz), 8. 66 (1H, d, J=4. 9Hz), 8. 77 (1H, dt, J=8. 5, 1. 5Hz), 8. 89-8. 94 (2H, m), 9. 04 (1H, dd, J=4. 2, 1. 5Hz).

実施例 88: N^α-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-カルボニル) L-アルギニン N-メチル-1-ナフチルメチルアミド[化合物 No. 10 3]の製造

実施例 88-1: N^α-Fmoc-N^ε-Pmc-L-アルギニン N-メチル-1-ナフチルメチルアミド (化合物 XXVII-11)の合成

市販の N^α-Fmoc-N^ε-pmc-アルギニン 1. 0g を DMF20ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 0. 43g、HOBt0. 31g、N-メチル-1-ナフチルメチルアミン 0. 34g を室温で 1 日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に 1mol/l 塩酸を加え、グラスフィルターで不溶分を濾別した。得られた固体をさらに 1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、目的物を白色固体として 1. 03g 得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=816 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ =1. 22and1. 23 (2s, 6H), 1. 41-1. 79 (6H, m), 2. 00and2. 01 (2s, 3H), 2. 45and2. 46 (2s, 6H), 2. 50-2. 60 (2H, m), 2. 95-3. 10 (4H, m), 3. 32 (3H, s), 4. 03- 20 (3H, m), 7. 24-8. 06 (15H, m).

実施例 88-2: N^α-(4-((N-Boc-N-(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ナフタレン-1-カルボニル)-N^ε-Pmc-L-アルギニン N-メチル-1-ナフチルメチルアミド(化合物 XXIX-19)の合成

実施例 88-1 で得られた化合物 428mg を DMF8. 5ml に溶解し、ジエチルアミン 0. 85ml を加えた。1 時間反応後、反応液を濃縮し、得られた残渣を DMF6. 2ml に溶解し、実施例 17-4 で得られた化合物 200mg、WSCl151mg 及び DMAP96mg を加えた。室温で 15. 5 時間反応後、反応液を濃縮し、1mol/l 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g, クロロホルム/メタノール=10/1)により精製し、標記の化合物 530mg を無色粘稠液体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=957[M+1]^+$

実施例 88-3: N^α-(4-((イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-カルボニル) L-アルギニン N-メチル-1-ナフチルメチルアミド[化合物 No. 103]の合成

実施例 88-2 で得られた 530mg をクロロホルム 5.3ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5.3ml を加えた。15.5 時間反応後、反応液を濃縮、クロロホルム共沸し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製し、塩酸処理することにより標記の化合物 108mg を白色固体の塩酸塩として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=687[M+1]^+$

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : $\delta=1.50-1.90(4H, m), 3.14(3H, s), 3.10-3.25(2H, m), 4.94-5.50(6H, m), 7.20-8.20(16H, m), 8.29-8.33(1H, m), 8.92-9.00(1H, m)$.

実施例 89: (2S)-2-(4-(2-ピリジル)アミノメチルナフタレン-1-カルボニル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフチルメチルアミド[化合物 No. 104]の製造

実施例 89-1: 4-(2-ピリジル)アミノメチルナフタレン-1-カルボン酸(化合物 VII-16)の合成

実施例 17-2 で得られた化合物 1.6728g を DMF33ml に溶解し、炭酸カリウム 1.66g 及び 2-アミノピリジン 0.68g を加えて室温で 15 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解した。1mol/l 塩酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣を DMF44ml に溶解し、トリエチルアミン 1.58ml 及びジ-t-ブチルジカルボネート 2.60ml を加えて室温で 6 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し酢酸エチルに溶解し、0.5mol/l 塩酸, 飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール 6ml に溶解し、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 6ml を加えた。1 日間反応後、反応液を濃縮した後メタノールに再度溶解し、イオン交換樹脂 CG50 で中和した。樹脂を濾別し、濾液を濃縮して

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g, クロロホルム/メタノール=5/1)により精製し、標記の化合物 159mg を無色粘稠液体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=379[M+1]^+$

実施例 89-2: (2S)-2-(4-(2-ピリジル)アミノメチルナフタレン-1-カルボニル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフチルメチルアミド[化合物 No. 104]の合成

実施例 23-1 で得られた化合物 240g を DMF 2.4ml に溶解し、ジエチルアミン 0.24ml を加えて室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去、減圧乾燥し、DMF 1.6ml に溶解した。ここに実施例 89-1 で得られた化合物 159mg、WSCl 塩酸塩 121mg 及び DMAP 77mg を加えて室温で 1 日間反応させた。反応液を濃縮し、得られた残渣に 1mol/l 塩酸を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20g, クロロホルム/メタノール=20/1)により粗精製した。これをメタノール 4.5ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 4.5ml を加えた。1 時間反応後、反応液を濃縮し、得られた残渣をメタノール 2.2ml に溶解し、トリエチルアミン 0.12ml、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 40mg、酢酸 0.55ml、シアノホウ素化水素ナトリウム 39mg を加えた。3 日間反応後、反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(80g, クロロホルム/メタノール=20/1)により精製し、得られた目的物を塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩 20.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=663[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ = 1.70-2.02(7H, m), 2.28-2.34(1H, m), 2.76-2.83(2H, m), 2.93-3.03(1H, m), 3.04-3.16(1H, m), 4.57-4.64(1H, m), 4.82(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.15(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 6.93(1H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38(1H, dd, $J=4.7, 2.9\text{Hz}$), 7.48(1H, dd, $J=7.1, 8.1\text{Hz}$), 7.52-7.70(8H, m), 7.87(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.92-8.02(3H, m), 8.10(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.13(2H, brs)

実施例 90: (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフタレン-1-カルボニル)

アミノ-5-((8S)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフチルメチルアミド[化合物 No. 105]の製造

実施例 90-1: (S)-8-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの合成

Jornal of Medicinal Chemistry, vol 20, No. 10, pp1351-1354(1977)に記載される方法で合成した 5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オール 16.586g をベンゼン 160ml に溶解し、0℃で三臭化リン 31.7ml を滴下した。室温に戻して 1 番攪拌し、氷冷下で水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH=10 とした。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を DMF300ml に溶解した。ここにフタルイミドカリウム 14.5g を加えて室温で 6.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解した後に蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をメタノールで再結晶することにより淡褐色固体 9.884g を得た。このうち 2.98g をメタノール 29ml に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 2.55ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水を加えてクロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。この残渣をメタノール 8ml に溶解し、D-酒石酸 1.58g を加えてクロロホルム 160ml を加えて再沈殿し、白色固体を (RS)-8-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン・D-酒石酸塩として得た。このうち 1g をメタノールから 3 回再結晶を行うことにより標記の化合物 126.8mg を白色針状結晶として得た。

$$[\alpha]_{25}=+26.5^{\circ}$$

実施例 90-2: (2S)-2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノ)メチルナフタレン-1-カルボニル)アミノ-5-((8S)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフチルメチルアミド(化合物 XIII-16)の合成

実施例 53-2 で得られた化合物 34mg をメタノール 0.7ml に溶解し、実施例 90-1 で得られた化合物 24mg, 酢酸 0.15ml, シアノホウ素化水素ナトリウム 10mg を加えて室温で 3 日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5g, クロロホルム/メタノール=10/1)によって精製し、標記の化合物 20mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=777 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ = 1.45 and 1.49 (9H, 2s), 1.70–2.12 (6H, m), 2.14–2.25 (1H, m), 2.33–2.43 (1H, m), 2.70–2.81 (2H, m), 3.17–3.24 (1H, m), 3.46–3.53 (1H, m), 4.19–4.57 (3H, m), 4.77–5.08 (5H, m), 7.09–7.18 (3H, m), 7.38–7.63 (10H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.08–8.19 (2H, m), 8.32 (1H, brd, $J=12.3\text{Hz}$), 8.51 (1H, s).

実施例 90-3: (2S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ナフタレン-1-カルボニル)アミノ-5-((8S)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 1-ナフチルメチルアミド [化合物 No. 105] の合成

実施例 90-2 で得られた化合物 14.2mg をメタノール 0.3ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 0.3ml を加えた。3.5 時間反応後、反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) により精製した後、塩酸処理をすることにより標記の化合物の塩酸塩 8.1mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=677 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ = 1.60–1.95 (6H, m), 1.95–2.03 (1H, m), 2.28–2.37 (1H, m), 2.81 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 2.96–3.06 (1H, m), 3.07–3.16 (1H, m), 4.60–4.67 (1H, m), 4.76–4.88 (5H, m), 7.39 (1H, dd, $J=7.8, 4.9\text{Hz}$), 7.47–7.73 (9H, m), 7.81 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.93 (1H, dt, $J=1.8, 5.9\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.26–8.33 (3H, m), 8.49 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 8.74 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.14 (2H, br), 9.84 (2H, br).

実施例 91: (2S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 106] の製造

実施例 91-1: N-(4-(N-Boc-(N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)-N-Boc-L-オルニチン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド (化合物 XI-18) の合成

実施例 68-1 で得られた化合物 500mg を DMF10ml に溶解し、ジエチルアミン 1ml を加えて室温で 0.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を再度 DMF15ml に溶解し、実施例 81-2 で得られた化合物 312.4mg, WSCI 塩酸塩 246mg 及び HOBt174mg を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g, 酢酸エチル)で精製し、標記の化合物 490.4mg を無色粘稠液体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=699[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ =1.32 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.40-1.72 (6H, m), 1.83-1.91 (1H, m), 2.95-3.06 (1H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.49 (2H, s), 5.88-5.93 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.42-7.56 (4H, m), 7.75-7.82 (3H, m), 7.87 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.02 (2H, s), 8.08 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

実施例 91-2 : (2S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 106] の合成

実施例 91-1 で得られた化合物 478mg をメタノール 4.8ml に溶解し、4mol/l 塩酸/ジオキサン 4.8ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、イオン交換樹脂で中和し、残渣をメタノール 10ml に溶解した。ここに 5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オン 151mg, 酢酸 2.5ml 及びシアノホウ素化水素ナトリウム 129mg を加えて室温で 3 日間反応した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=5/1)で精製し、塩酸処理をすることにより標記の化合物の塩酸塩 233.5mg を淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=630[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ =1.51 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.70-1.91 (6H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 2.88-3.00 (1H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.45-4.64 (1H, m), 4.59 (2H, s), 5.71 (1H, quint., $J=6.8\text{Hz}$), 7.35-7.40 (1H, m), 7.46-7.58 (4H, m), 7.67 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.71 (2H, d, J

=8.3Hz), 7.77 (2H, s), 7.82 (1H, d, J=8.3Hz), 7.94 (1H, d, J=8.1Hz), 7.99 (2H, d, J=8.3Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 8.42-8.48 (1H, m), 8.62-8.67 (1H, m), 8.83-8.92 (1H, m), 9.12 (2H, brs), 10.70 (2H, br).

実施例 92: (2S)-2-(4-((N-1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 107] の製造

実施例 92-1: N-(4-((N-1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)-N-Boc-L-オルニチン (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド (化合物 XI-19) の合成

実施例 68-1 で得られた化合物 646.7mg を DMF 12.9ml に溶解し、ジエチルアミン 1.29ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、真空乾燥させ、得られた粗体を再び DMF 12.5ml に溶解し、実施例 81-2 で得られた化合物 367.5mg、WSCI 塩酸塩 306.0mg、HOBt 215.7 mg を加え室温にて 1 日間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えクロロホルムにて分液抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (30g, クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し標記の化合物 758.6mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=713 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ=1.32 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 1.66 (3H, d, J=6.8Hz), 1.62-1.72 (1H, m), 1.82-1.91 (1H, m), 2.93-3.01 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.49-4.65 (3H, m), 4.91 (1H, m), 5.91 (1H, quint., J=6.8Hz), 6.80 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.18-7.29 (4H, m), 7.43-7.57 (4H, m), 7.69-7.76 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.3Hz), 7.86 (1H, d, J=8.1Hz), 8.08 (1H, d, J=8.3Hz).

実施例 92-2 : (2S)-2-(4-((N-1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイルアミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 107] の合成

実施例 92-1 で得られた化合物 758.6mg をメタノール 15.2ml に溶解し、4mol/l

塩酸/ジオキサン溶液 15.2ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮、真空乾燥させ得られた粗体を再びメタノール 16.4ml に溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン 8-オン 187.9mg, シアノ水素化ホウ素ナトリウム 133.7mg, 及びトリエチルアミン 0.445ml を室温にて加え、酢酸にて pH=4~5 とし 3 日間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (20g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) にて精製した後、塩酸処理をすることにより標記の化合物の塩酸塩 357.6mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=644 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.51 (3H, d, J=6.8Hz), 1.70-2.01 (7H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 2.87-2.29 (1H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.35-4.45 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.53-4.68 (1H, m), 4.61 (2H, s), 5.71 (1H, quint., J=6.8 Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.46-7.58 (4H, m), 7.67 (1H, d, J=7.8Hz), 7.73 (2H, d, J=8.1Hz), 7.77 (2H, s), 7.81 (1H, d, J=8.1Hz), 7.94 (1H, dd, J=7.8, 1.0Hz), 7.98 (2H, d, J=8.3Hz), 8.11 (1H, d, J=8.3Hz), 8.42-8.47 (1H, m), 8.67 (1H, d, J=7.6Hz), 8.88 (1H, d, J=5.6Hz), 9.20 (2H, brs), 10.29 (1H, br), 10.79 (1H, br).

実施例 93: (2S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-5-(イミダゾール-2-イル)アミノ)吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 108] の製造

実施例 93-1: N^α-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-O-メチル-L-グルタミン酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド (化合物 XXXVII-2) の合成

実施例 55-1 で得られた化合物 3.0726 g を無水メタノール 30 ml に溶解し、この溶液に 4mol/l 塩酸/ジオキサン 15 ml 加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣と実施例 1-2 で得られた化合物 2.2554 g 及び DMAP 1.1681 g をクロロホルム 30 ml に溶解した。この溶液に DCC 2.0902 g のクロロホルム 10 ml 溶液をゆっくり加え、室温で 16 時間攪拌した。沈殿物をろ過し、ろ液に 1mol/l 塩酸を加えて酸性にした後、クロロホルム抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾

燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(157.8 g, ヘキサン/ 酢酸エチル=1/2)により精製し、標記の化合物 3.4691 g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=639[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.45$ (9H, brs), 1.66 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.02-2.08 (1H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.31-2.37 (1H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 3.62 (3H, s), 4.49 (2H, brs), 4.60 (2H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 5.93 (1H, quint, $J=6.8\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.17-7.19 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.46-7.56 (4H, m), 7.64-7.67 (1H, dt, $J=1.7, 6.0\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$).

実施例 93-2: (2S)-2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)-5-ヒドロキシ吉草酸(1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XXXVIII-1)の合成

実施例 93-1 で得られた化合物 3.4477g、水素化ホウ素ナトリウム 821.4 mg、及び塩化カルシウム 1.2154 g を THF 30 ml とエタノール 40 ml の混合溶媒に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、1mol/l クエン酸水溶液を加え、酢酸エチル抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(170g, 酢酸エチル)により精製し、標記の化合物 2.6203g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=611[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.45$ (9H, br), 1.52-1.61 (2H, m), 1.65 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.69-1.87 (1H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 3.55-3.59 (1H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 4.49 (2H, br), 4.59 (2H, br), 4.78 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.93 (1H, quint., $J=7.3\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.17-7.19 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45-7.56 (4H, m), 7.66 (1H, dt, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 7.74-7.76 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$).

実施例 93-3: (2S)-2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-5-(イミダゾール-2-イル)アミノ吉草酸(1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XIII-17)の合成

実施例 93-2 で得られた化合物 0.700g をクロロホルム 10ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムクロライド 31.9mg、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジルオキシド 17.9mg 及び N-クロロスクシンイミド 195mg を加え、0.5mol/l 炭酸水素ナトリウム水溶液 10ml 及び 0.05mol/l 炭酸カリウム水溶液 10ml を加え、室温で 5 時間激しく攪拌した。反応終了後、分液し、水層をクロロホルムで抽出し、有機層と合わせ飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール 14ml に溶解し、2-アミノイミダゾール 0.5 硫酸塩 0.17g とモレキュラーシーブス 3A を加え、トリエチルアミンで反応液 pH を 8 とし、一晩攪拌した。酢酸で pH を 6~7 とし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.22g を添加し 4 日間攪拌した。グラスフィルターで不溶分をろ過し、減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70g、クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、標記の化合物を 0.15g 白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=676[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta=1.31$ and 1.38 (9H, 2s), 1.51 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.69 – 1.78 (2H, m), 1.69 – 1.78 (2H, m), 3.15 – 3.30 (2H, m), 4.41 (1H, brs), 4.50 (2H, brs), 4.55 (2H, brs), 5.71 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.23 (1H, m), 7.28 – 7.36 (4H, brs), 7.45 (1H, m), 7.49 – 7.55 (3H, m), 7.76 – 7.82 (2H, m), 7.93 (1H, m), 8.10 (1H, m), 8.32 (1H, brs), 8.53 (1H, brs), 8.66 (1H, brs).

実施例 93-4: (2S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-5-(イミダゾール-2-イル)アミノ吉草酸(1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 108]の合成

実施例 93-3 で得られた化合物 0.18g (0.27mmol) をメタノール 4.0ml に溶解させ、室温中で 4mol/l 塩酸/ジオキササン溶液 4.0ml を滴下し、そのまま 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7g、クロロホルム

/メタノール/水=7/3/0.5) で精製し 1mol/l 塩酸水で処理し、標記の化合物の塩酸塩 0.09g を淡黄色泡状化合物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=576[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.51$ (3H, d, m, $J=6.8\text{Hz}$), 1.61 (1H, m), 1.75 – 1.82 (2H, m), 3.24 (2H, d), 4.30 (4H, brs), 4.57 (2H, m), 5.71 (1H, m), 6.93 (2H, s), 7.46 (2H, m), 7.49 – 7.59 (4H, brs), 7.65 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.90 – 7.94 (2H, m), 8.00 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.10 (2H, m, $J=8.3\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.66 (1H, m), 8.86 (2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 9.91 (2H, brs).

実施例 94: (2S)-2-(4-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-5-(ピリジン-2-イル)アミノ吉草酸(1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 109]の製造

実施例 94-1: (2S)-2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-5-(ピリジン-2-イル)アミノ吉草酸(1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XIII-18)の合成

実施例 93-2 で得られた化合物 180mg をクロロホルム 4ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムクロライド 8.2mg、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジルオキシド 4.6mg 及び N-クロロスクシンイミド 51mg を加え、0.5mol/l 炭酸水素ナトリウム水溶液 4ml 及び 0.05mol/l 炭酸カリウム水溶液 4ml を加え、室温で 5 時間激しく攪拌した。反応終了後、分液し、水層をクロロホルムで抽出し、有機層と合わせ飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール 4ml に溶解し、2-アミノピリジン 0.03g を加え、トリエチルアミンで反応液 pH を 9 とし、一晩攪拌した後、酢酸で pH4 に調製した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.05g を添加し室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g、クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、標記の化合物 0.04g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=687[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.31$, 1.38 (9H, 2s), 1.51 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.56 (2H, 1, 75 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.40 (1H, brs), 4.48 (2H, brs), 4.56 (2H, brs), 5.69 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.51 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.26 – 7.35 (4H, m), 7.46 (1H, m), 7.54 (3H, m), 7.9

1 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=7.5Hz), 8.39 (1H, d, J=7.5Hz), 8.51 (2H, brs), 8.65 (1H, brs).

実施例 94-2: (2S)-2-(4-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル-5-(ピリジン-2-イル)アミノ吉草酸(1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 109]の合成

実施例 0.03g タノール 0.5ml に溶解させ、室温中で 4mol/l 塩酸/ジオキサン溶液 0.5ml を滴下し、そのまま 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7g、クロロホルム/メタノール=5/1) で精製した後、1mol/l 塩酸水で処理し、標記の化合物の塩酸塩 0.03g を淡黄色泡状化合物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=576[M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.51 (3H, d, J=6.8Hz), 1.56 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.67-1.85 (2H, m), 4.30 (4H, brs), 4.60 (1H, m), 5.70 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.05 (1H, brs), 7.46 (2H, brs), 7.50-7.68 (5H, m), 7.80 (2H, d, J=8.3Hz), 7.91 (5H, m), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 8.60 (1H, d, J=7.1Hz), 8.66 (1H, d, J=7.5Hz), 8.82 (1H, brs).

実施例 95: (S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)アミノ吉草酸(1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 110]の製造

実施例 95-1: (S)-5-フタルイミド-2-Boc-アミノ吉草酸 (化合物 VIII-1)の合成
市販のオルニチン塩酸塩 13.35g を水 135ml に溶解し、100℃油浴中加熱攪拌下、塩基性炭酸銅(II) 10.4g を徐々に加え、10 分加熱攪拌後、反応懸濁液をろ過した。

ろ液に水を加え 270ml になるまで希釈し、炭酸ナトリウム 13.2g、カルボエトキシフタルイミド 19.1g を加え、室温下 2 時間攪拌した。反応懸濁液を 2℃に冷却下、一晚静置し、淡青色析出物を濾取、減圧乾燥した。これを 4mol/l 塩酸 80ml 及びメタノール 80ml からなる混合液を加えて溶解し、エーテルで水層を洗浄した後に 2℃に冷却下一晩静置した。生じた白色析出物を濾取し減圧乾燥した。

これを DMF 100ml に溶解し、トリエチルアミン 23.7ml、ジ-t-ブチルジカーボネート 18.8ml を加えた。室温下、一晚反応後、反応液を濃縮し、クロロホルムで希釈した。これを飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を

留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(200g, クロロホルム/メタノール=10/1)により精製し、標記の化合物 26.93g を無色粘稠液体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=363[M+1]^+$

実施例 95-2: (S)-5-フタルイミド-2-Boc-アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 IX-5)の合成

実施例 95-1 で得られた化合物 19.4g を DMF194ml に溶解し、(S)-1-(1-ナフチル)エチルアミン 9.17g、WSCl 塩酸塩 15.4g、HOBt10.9g を加えた。1 昼夜反応後、反応液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルから再結晶し、標記の化合物 20.96g を得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=516[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.44$ (9H, s), $1.50-1.70$ (4H, m), 1.71 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), $3.66-3.71$ (1H, m), $3.81-3.90$ (1H, m), $4.37-4.43$ (1H, m), 5.29 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 5.85 (1H, dq, $J=6.8, 7.1\text{Hz}$), 7.32 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.41 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), $7.56-7.62$ (2H, m), $7.63-7.70$ (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

実施例 95-3: (S)-2-(4-((N-Boc-N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-フタルイミド吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XI-20)の合成

実施例 95-2 で得られた化合物 19.3g をメタノール 100ml に溶解し、ジオキサン 100ml 及び濃塩酸 20ml を加えて 45°C で 4 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を DMF200ml に溶解した。ここに実施例 79-1 で得られた化合物 13.64g, WSCI 塩酸塩 18.8g, DMAP9.40g 及び HOBt7.60g を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留

去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、標記の化合物 26.24g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=729 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta=1.50-1.82$ (16H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 4.01 (2H, s), 4.50 (2H, s), 5.00-5.07 (1H, m), 5.83-5.90 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.98 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.37-7.43 (2H, m), 7.52-7.58 (3H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.02 (1H, s).

実施例 95-4: (S)-2-(4-((N-Boc-N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XII-3)の合成

実施例 95-3 で得られた化合物 26.13g を 40%メチルアミン・メタノール溶液に用意し、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して蒸留水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)で精製することにより標記の化合物 12.6g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=599 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=1.40$ (9H, brs), 1.30-1.45 (2H, m), 1.51 (3H, s, $J=6.8\text{Hz}$), 1.62-1.78 (2H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 4.33 (2H, brs), 4.43 (2H, s), 4.40-4.52 (1H, m), 5.71 (1H, quint., $J=6.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.20-7.32 (2H, m), 7.47-7.57 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 11.8-12.0 (1H, br).

実施例 95-5: (S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 110]の合成

実施例 95-4 で得られた化合物 212.1mg、2-(3,5-ジメチルピラゾリル)-4,5-ジヒドロイミダゾール臭化水素酸塩 91.1 mg, 及びジイソプロピルアミン 0.061 ml を DMF 1 ml に溶解し、80℃で 24 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、水を加えてクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製した。これをメタノールに溶解し、4mol/l 塩酸-ジオキサン 0.13 ml を加えて室温で 7 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、標記の化合物 6.7 mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=577[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.47-1.56$ (2H, m), 1.52 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.68-1.76 (2H, m), 3.11 (2H, dd, $J=7.1, 12.7\text{Hz}$), 4.26 (4H, br), 4.56 (1H, dd, $J=8.1, 13.9\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=6.8, 14.4\text{Hz}$), 7.50-7.57 (6H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.94-7.97 (3H, m), 8.11 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.30-8.32 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=8.8$), 8.78 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

実施例 96: (S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(ピリミジン-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 111]の製造

実施例 95-4 で得られた化合物 202.7 mg、2-ブロモピリミジン 57.0 mg、及びジイソプロピルアミン 0.061 ml を DMF 2.4 ml に溶解し、80℃で 45 時間撹拌した。反応終了後、減圧留去し、クロロホルムに溶解して飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(18 g, クロロホルム/メタノール=9/1)により精製した。これをメタノール 1.2 ml に溶解し、4mol/l 塩酸-ジオキサン 1.2 ml を加えて室温で 7 時間撹拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、標記の化合物を赤褐色結晶として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=577[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.51$ (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.53-1.62 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 4.38 (2H, brs), 4.51 (2H, brs), 4.54-4.59 (1H, m), 5.67-5.72 (1H, quint., $J=6.8\text{Hz}$), 6.69 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.49-7.55 (3H, m), 7.67 (2H, d,

J=8.3Hz), 7.71 (2H, s), 7.81 (1H, d, J=8.1Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 7.96 (2H, d, J=8.5Hz), 8.09 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 8.36 (2H, d, J=5.1Hz), 8.54 (1H, d, J=8.1Hz), 8.74 (1H, d, J=7.8Hz).

実施例 97: (S)-2-(4-((N-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(3,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 112]の製造

実施例 96 で得られた化合物 97.3 mg を酢酸 8 ml に溶解し、濃塩酸 0.9 ml を加えた。そこへ 10%パラジウム-カーボン 67.2 mg の酢酸溶液 7 ml を加え、2.9 kg/cm²の水素封入下で 2 時間反応させた。触媒を除き溶媒を減圧留去してトルエンで共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製し、標記の化合物の塩酸塩 82.7 mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): m/z=581 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ=1.42-1.60 (2H, m), 1.52 (3H, d, J=6.8Hz), 1.68-1.85 (4H, m), 3.01-3.11 (2H, m), 3.18-3.25 (4H, m), 4.32 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.52-4.58 (1H, m), 5.72 (1H, quint., J=6.8Hz), 7.46-7.60 (6H, m), 7.65 (2H, d, J=8.3Hz), 7.76 (1H, brs), 7.82 (1H, d, J=8.1Hz), 7.95 (1H, d, J=7.3Hz), 7.98 (2H, d, J=8.3Hz), 8.10 (1H, d, J=8.1Hz), 8.58 (1H, d, J=8.1Hz), 8.80 (1H, d, J=7.8Hz).

実施例 98: (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 113]の製造

実施例 98-1: (S)-2-(4-(N-Boc-N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド(化合物 XII-4)の合成

実施例 95-1 で得られた化合物 9.2827 g を DMF 93 ml に溶解し、(1S)-1-(1-ナフチル)エチルアミン 4.940 g、WSC1 塩酸塩 7.4057 g、及び HOBt 5.336 g を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加えた。水層をクロロホルム抽出した後有機層と

合わせ、これを飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。これをジオキサン 80 ml に溶解し、メタノール 80 ml 及び濃塩酸 8 ml を加えて 45°C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルムに懸濁し、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を DMF 110ml に溶解し実施例 1-2 で得られた化合物 9.6129 g、WSOI 塩酸塩 7.4937 g、及び HOBt 5.2943 g を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加えた。水層をクロロホルム抽出し、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (294 g, クロロホルム/酢酸エチル = 2/ 1) により精製した。得られた化合物に 40% メチルアミンメタノール溶液 100 ml を加えて室温で 40 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (572 g, クロロホルム/メタノール/水 = 7/ 3/ 0.5) により精製し、標記の化合物 6.8058 g を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 610 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.34\text{--}1.42$ (2H, m), 1.35 (9H, br), 1.51 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.65 $\text{--}1.73$ (2H, m), 3.16 $\text{--}3.44$ (2H, m), 4.40 (1H, brs), 4.49 $\text{--}4.56$ (4H, m), 5.68 $\text{--}5.72$ (1H, quint., $J = 7.1\text{Hz}$), 7.20 $\text{--}7.34$ (4H, m), 7.42 $\text{--}7.57$ (4H, m), 7.76 $\text{--}7.80$ (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.86 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.52 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

実施例 98-2: (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 113] の合成

実施例 98-1 で得られた化合物 279.0 mg、2-(3,5-ジメチルピラゾリル)-4,5-ジヒドロイミダゾール臭化水素酸塩 178.1 mg、及びジイソプロピルアミン 0.127 ml を DMF 1.4 ml に溶解し、80°C で 3.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (9g, クロロホルム/メタノール = 10/1) により精製した。これをクロロホルム 5 ml に溶解し、メタノール 0.5

ml 及びメシル酸 0.256 ml を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(8g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)により精製し、標記の化合物のメシル酸塩 218.9 mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=578[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.42-1.57$ (2H, m), 1.52 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.64-1.78 (2H, m), 2.32 (9H, s), 3.10 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.56 (4H, brs), 4.31 (2H, brs), 4.33 (2H, brs), 4.55 (1H, dd, $J=8.5, 14.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, quint., $J=6.8\text{Hz}$), 7.45-7.57 (6H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.91 (1H, dt, $J=1.7, 7.8\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 8.22 (1H, q, $J=5.4\text{Hz}$), 8.52 (1H, $J=8.1\text{Hz}$), 8.66-8.68 (1H, m), 8.70 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.56 (2H, brs)

実施例 99: (S)-2-(4-(N-2-ピコリル)アミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(ピリミジン-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド[化合物 No. 114]の製造

実施例 98-2 で得られた化合物 311.0 mg、2-ブロモピリミジン 97.1 mg、及びジイソプロピルアミン 0.106 ml を DMF 1.6 ml に溶解し 80°C で 23 時間攪拌した。反応終了後、減圧留去し、酢酸エチルに溶解して飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(18 g, クロロホルム/メタノール=13/1)により精製した。

これをメタノール 2.8 ml に溶解し、4mol/l 塩酸-ジオキサン 2.8 ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、標記の化合物の塩酸塩 276.3 mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=588[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.51$ (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.54-1.65 (2H, m), 1.72-1.81 (2H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 4.31 (4H, brs), 4.55-4.59 (1H, m), 5.67-5.73 (1H, quint., $J=6.8\text{Hz}$), 6.79 (1H, brs), 7.44-7.56 (6H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.90-7.94 (2H, m), 7.97 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.66 (1H, dd, $J=1.0, 3.9\text{Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$),

9. 80-9. 86 (2H, br).

実施例 100: (S)-2-(4-(N-2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)アミノ-5-(3,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ吉草酸 (1'S)-1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 115] の製造

実施例 99 で得られた化合物 202.0 mg を酢酸 10 ml に溶解し、濃塩酸 1.8 ml を加えた。そこへ 10%パラジウム-カーボン 109.2 mg の酢酸懸濁液 10 ml を加え 2.85 kg/cm² の水素封入下で 2 時間反応した。反応終了後、触媒を除き、溶媒を減圧留去した。トルエンで共沸した後に残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6g, クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5) により精製し、標記の化合物の塩酸塩 189.5mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=592 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ=1.40-1.60 (2H, m), 1.52 (3H, d, J=6.8Hz), 1.65-1.84 (4H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.18-3.22 (4H, m), 4.30 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.53-4.58 (1H, m), 5.72 (1H, quint., J=6.8Hz), 7.44-7.57 (6H, m), 7.64 (2H, d, J=8.3Hz), 7.79 (1H, br s) (1H, brs), 7.82 (1H, d, J=8.3Hz), 7.90 (1H, td, J=7.8, 1.7Hz), 7.94 (1H, d, J=7.6Hz), 7.99 (2H, d, J=8.3Hz), 8.11 (1H, d, J=8.1Hz), 8.59 (1H, d, J=8.1Hz), 8.66 (1H, d dd, J=4.9, 1.7, 1.0Hz), 8.82 (1H, d, J=7.8Hz), 9.70-9.90 (2H, br).

実施例 101 : [化合物 No. 116] ~ [化合物 No. 130] の製造

下記のように実施例 66-5 と同様の操作により標記化合物の塩酸塩をそれぞれ得た。

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1'-(1-ナフチル)エチルアミド [化合物 No. 116] の合成

1'-(1-ナフチル)エチルアミン 26.4mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 46.6mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=601 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ=1.50 (1.5H, d, J=6.8Hz), 1.51 (1.5H, d, J=6.8Hz), (1.6

8-1.94 (4H, m), 2.92-3.04 (2H, m), 4.24-4.36 (6H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 5.62-5.72 (1H, m), 7.44-7.68 (10H, m), 7.80-7.84 (1H, m), 7.88-8.02 (5H, m), 8.06-8.12 (1H, m), 8.60-8.70 (3H, m), 8.83 (0.5H, d, J=7.8Hz), 8.88 (0.5H, d, J=7.6Hz), 9.40 (2H, bs), 9.96 (2H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 n-ドデシルアミド [化合物 No. 117] の合成

n-ドデシルアミン 28.6mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 58.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 615 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 0.85$ (3H, t, J=6.8Hz), 1.16-1.32 (18H, m), 1.32-1.44 (2H, m), 1.68-1.88 (4H, m), 2.94-3.08 (4H, m), 4.28-4.38 (6H, m), 4.40-4.48 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.66 (2H, d, J=8.3Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 7.980 (2H, d, J=8.3Hz), 8.14 (1H, t, J=5.6Hz), 8.60-8.70 (3H, m), 9.36-9.44 (2H, bs), 9.90-10.02 (2H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 3,5-ジトリフルオロメチルベンジルアミド [化合物 No. 118] の合成

3,5-ジトリフルオロメチルベンジルアミン 37.5mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 57.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 673 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.70$ -1.96 (4H, m), 2.96-3.06 (2H, m), 4.30-4.36 (6H, m), 4.40-4.58 (3H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 7.678 (2H, d, J=8.3Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 7.96-8.06 (5H, m), 8.63 (1H, d, J=4.9Hz), 8.66 (1H, d, J=4.9Hz), 8.80 (1H, d, J=7.6Hz), 8.94 (1H, t, J=6.1Hz), 9.30-9.40 (2H, bs), 9.88-10.00 (2H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 (+)-デヒドロアビエチルアミド [化合物 No. 119] の合成

(+)-デヒドロアピエチルアミン 44.1mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 65.9mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 715 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 0.70-1.90$ (24H, m), 2.18-2.30 (1H, m), 2.66-2.84 (4H, m), 2.86-3.04 (2H, m), 3.06-3.14 (1H, m), 4.24-4.36 (6H, m), 4.50-4.56 (1H, m), 6.77 (0.5H, s), 6.86 (0.5H, s), 6.90-6.98 (1H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.56-7.70 (4H, m), 7.82-8.04 (5H, m), 8.58-8.70 (3H, m), 9.36-9.50 (2H, bs), 9.90-10.08 (2H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2,3-ジクロロベンジルアミド [化合物 No. 120] の合成

2,3-ジクロロベンジルアミン 27.0mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 53.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 606, 608, 610 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.76-1.98$ (4H, m), 2.98-3.06 (2H, m), 4.30-4.36 (6H, m), 4.38 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.51-4.61 (1H, m), 7.34-7.36 (2H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.53-7.62 (3H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.90-7.98 (2H, m), 8.01 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.63-8.67 (2H, m), 8.77 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.81 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 9.40 (1H, bs), 9.97 (1H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-オクチルアミド [化合物 No. 121] の合成

2-オクチルアミン 20.0mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 45.1mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 559 [M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 0.82$ (1.5H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 0.83 (1.5H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.10-1.30 (8H, m), 1.30-1.44 (2H, m), 1.68-1.86 (4H, m), 2.94-3.06 (2H, m), 3.64-3.78 (1H, m), 4.24-4.38 (6H, m), 4.40-4.48 (1H, m), 7.44-7.54 (2H, m),

7. 58-7. 66 (2H, m), 7. 673 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 90-8. 02 (5H, m), 8. 56-8. 62 (1H, m), 8. 62-8. 68 (2H, m), 9. 40-9. 50 (2H, bs), 9. 96-10. 06 (2H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 3-(3-インドリル)-2-プロピルアミド [化合物 No. 122] の合成

3-(3-インドリル)-2-プロピルアミン 27. 0mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 57. 0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=604[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ =1. 03and1. 07 (3H, d, J=6. 6Hz), 1. 50-1. 82 (4H, m), 2. 64-3. 10 (4H, m), 4. 04 (1H, quint, J=6. 6Hz), 4. 20-4. 40 (6H, m), 4. 32-4. 54 (1H, m), 6. 82-7. 36 (4H, m), 7. 40-7. 50 (2H, m), 7. 50-7. 70 (5H, m), 7. 89-8. 20 (5H, m), 8. 54-8. 67 (3H, m), 9. 34-9. 52 (2H, bs), 9. 90-10. 10 (2H, brs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2,2-ジフェニルエチルアミド [化合物 No. 123] の合成

2,2-ジフェニルエチルアミン 30. 5mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 55. 0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=627[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ =1. 48-1. 72 (4H, m), 2. 80-2. 92 (2H, m), 3. 62-3. 70 (1H, m), 3. 76-3. 84 (1H, m), 4. 20 (1H, t, J=7. 8Hz), 4. 24-4. 34 (6H, m), 4. 36-4. 40 (1H, m), 7. 14-7. 20 (2H, m), 7. 22-7. 30 (8H, m), 7. 46-7. 50 (2H, m), 7. 58 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 61 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 66 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 90-7. 98 (4H, m), 8. 13 (1H, t, J=5. 4Hz), 8. 52 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 62-8. 64 (1H, m), 8. 66-8. 68 (1H, m), 9. 30-9. 40 (2H, bs), 9. 92-10. 02 (2H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 4-t-ブチルシクロヘキシルアミド [化合物 No. 124] の合成

4-t-ブチルシクロヘキシルアミン 24. 0mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 49. 8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=555[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=0.80$ (3H, s), 0.82 (6H, s), $0.88-1.34$ (4H, m), $1.36-1.50$ (1H, m), $1.66-1.86$ (8H, m), $2.94-3.04$ (2H, m), $3.38-3.48$ (1H, m), $4.26-4.36$ (6H, m), $4.46-4.56$ (0.5H, m), $4.58-4.62$ (0.5H, m), $7.44-7.50$ (2H, m), $7.58-7.64$ (2H, m), 7.66 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), $7.90-8.00$ (4.5H, m), 8.06 (0.5H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.57 (0.5H, d, $J=8.1\text{Hz}$), $8.60-8.70$ (2.5H, m), $9.36-9.46$ (2H, bs), $9.94-10.00$ (2H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2,4-ジクロロベンジルアミド [化合物 No. 125] の合成

2,4-ジクロロベンジルアミン 27.2mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 60.1mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=606, 608, 610[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.72-1.96$ (4H, m), $2.96-3.06$ (2H, m), $4.26-4.38$ (8H, m), $4.50-4.58$ (1H, m), $7.38-7.44$ (2H, m), $7.46-7.52$ (2H, m), $7.58-7.66$ (3H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), $7.92-7.98$ (2H, m), 8.00 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), $8.64-8.68$ (2H, m), $8.76-8.82$ (2H, m), $9.40-9.50$ (2H, bs), $9.98-10.08$ (2H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 ベンズヒドリルアミド [化合物 No. 126] の合成

ベンズヒドリルアミン 28.3mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 56.8mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=613[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta=1.70-1.96$ (4H, m), $2.94-3.06$ (2H, m), $4.26-4.36$ (6H, m), $4.64-4.70$ (1H, m), 6.11 (1H, d, 8.5Hz), $7.20-7.28$ (2H, m), $7.30-7.40$ (6H, m), $7.40-7.50$ (3H, m), 7.53 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.58 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.667 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), $7.88-7.96$ (2H, m), 7.98 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.81 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), $9.36-9.42$ (2H, bs), $9.88-9.96$ (2H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 3-クロロベンジルアミド [化合物 No. 127] の合成

3-クロロベンジルアミン 21.9mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 54.9mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 571, 573 $[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.70-1.96 (4H, m), 2.96-3.06 (2H, m), 4.24-4.38 (8H, m), 4.48-4.54 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.26-7.36 (3H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 8.00 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.62-8.68 (2H, m), 8.84-8.90 (2H, m), 9.38-9.50 (2H, bs), 9.96-10.06 (2H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 2-(4-メトキシフェニル)エチルアミド [化合物 No. 128] の合成

2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン 23.3mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 46.7mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 581 $[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.66-1.84 (4H, m), 2.649 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.90-3.02 (2H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.22-4.38 (6H, m), 4.40-4.46 (1H, m), 6.804 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 7.99 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.21 (1H, t, J = 5.6Hz), 8.60-8.68 (3H, m), 9.36-9.46 (2H, bs), 9.96-10.06 (2H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 (4-(4-メチルフェニル)オキシ)フェニルアミド [化合物 No. 129] の合成

(4-(4-メチルフェニル)オキシ)フェニルアミン 38.0mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 58.0mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 629 $[M+1]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.76-1.98 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.96-3.06 (2H, m), 4.26-4.38 (6H, m), 4.38-4.48 (1H, m), 6.94-6.98 (2H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.66-7.72

(2H, m), 7.90-8.00 (4H, m), 8.62-8.68 (2H, m), 8.80 (0.5H, d, J=7.8Hz), 8.96 (0.5H, d, J=7.6Hz), 9.38-9.48 (2H, bs), 9.96-10.06 (2H, bs).

(S)-2-(4-(2-ピコリルアミノメチル)ベンゾイル)-5-(2-ピコリルアミノ)吉草酸 1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)アミド [化合物 No. 130] の合成

1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)アミン 22.8mg を用いて同様の操作を行い標記の化合物の塩酸塩 52.2mg を白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z = 577 [M+1]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.64-1.94 (8H, m), 2.64-2.80 (2H, m), 2.92-3.06 (2H, m), 4.24-4.36 (6H, m), 4.46-4.56 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 7.06-7.22 (4H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.56-7.82 (4H, m), 7.88-8.02 (4H, m), 8.43 (0.5H, d, J=8.8Hz), 8.50 (0.5H, d, J=8.5Hz), 8.58-8.70 (2H, m), 9.34-9.52 (2H, bs), 9.88-10.10 (2H, bs).

次に、本発明の抗ウィルス剤の活性の結果を表す。

[試験例 1]

96 穴マイクロタイタープレートに、種々の濃度の試験物質とともに HIV-1_{IIIB} 感染 MT-4 細胞 (3.0x10⁴/well, MOI (Multiplicity of infection): 0.01) を感染直後に加えた。炭酸ガスインキュベーターで 37°C、5 日間培養した後、MTT (テトラゾリウム) 法 (Pawels et al., J. Virol. Methods., 20, 309-321, 1988) で生存する細胞数を測定した。抗ウィルス活性は HIV 感染による細胞障害を 50% 阻害する濃度 (EC₅₀: 50% Effective Concentration) を [μ M] で表現し、その結果を下記表 1 に示す。

[表 1]

化合物番号	EC ₅₀ [μ M]	化合物番号	EC ₅₀ [μ M]
5	0.804	64	0.114
16	0.633	65	0.093
21	0.828	83	0.121
30	0.662	85	0.029
41	0.035	86	0.043
43	0.118	91	0.138
44	0.126	95	0.175
49	0.086	96	0.034
53	0.150	106	0.025
57	0.082	107	0.035
60	0.158	110	0.344
61	2.620	112	0.880

[試験例 2]

前記抗ウイルス剤の SCID マウス（免疫不全マウス）での効力について検討した。

8 週齢の C.B-17 SCID マウス（雌、日本クレア）に TM β -1（ラット抗マウス IL-2R β モノクロナル抗体）を 1mg/匹 を腹腔内(ip)投与して、NK 細胞を枯渇した。2 日後、 1.5×10^6 個のヒト PBMC をヒト rIL-4 (0.2 μ g/匹) と共に脾臓に移植した。同日、化合物 No. 86 (0.1ml/2mM 溶液/匹)、あるいは媒体 (0.1ml)（コントロール）を ip 投与した。1 日後、HIV-1(NL4-3) (0.2ml/ 1×10^4 TCID₅₀/ml) を ip 投与してウイルス感染させ、その後、1, 2, 3, 4 日後に、同量の化合物 No. 86（あるいは媒体）を ip 投与した。感染 4 日後にも rIL-4 (0.2 μ g) を ip 投与した。感染 12 日後に、血漿と腹腔洗浄液を収集し、HIV-1 p24 量を ELISA キットで測定した結果を表 2 に示した。

表 2 に示されるように、薬剤投与によって、p24 レベルが検出限界以下となり、効力が確認された。

[表2]

SCIDマウス	ウイルス	薬剤	p24レベル[pg/ml]	
			血漿	腹腔洗浄液
1	mock	媒体	<5	<5
2	mock	媒体	<5	<5
3	mock	媒体	<5	<5
4	mock	媒体	<5	<5
5	NL4-3	媒体	20	<5
6	NL4-3	媒体	18	414
7	NL4-3	媒体	24	1200
8	NL4-3	化合物No.86	<5	<5
9	NL4-3	化合物No.86	<5	<5

[試験例 3]

前記抗ウイルス剤の急性毒性について検討した。すなわち、7 週齢の ICR 系マウス（雄）を各群 3 匹に分け、1 週間馴化飼育後、生理食塩水または蒸留水に実施例の化合物を溶解して 1 日 2 回、4 日間腹腔内投与（投与量 50mg/kg）し、5 日後の死亡数を調べた。結果を表 3 に示した。

表 3 に示されるように、いずれの化合物を投与しても死亡せず、急性毒性がないことが確認された。

[表 3]

化合物番号	死亡数	化合物番号	死亡数
39	0/3	92	0/3
41	0/3	96	0/3
49	0/3	97	0/3
57	0/3	99	0/3
65	0/3	106	0/3
86	0/3	107	0/3

[製剤例]

化合物 No. 86 を 34.6%、日局乳糖 34.6%、日局トウモロコシデンプン 17.3%、日局ヒドロキシプロピルセルロース 7.3%、日局低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 6.2%を篩過後、ビニール袋中よく混合した。これに化合物と等量の日局精製水を加え、双軸練合機で 20 分練合し湿塊とした。これを押し出し造粒機（円筒孔径 1mm）を用いて造粒し、造粒品を流動層乾燥機を用いて乾燥した（40℃、30 分）。乾燥顆粒を篩過し、篩過品 99%に対してステアリン酸マグネ

シウム 1 %の割合で添加してよく混合し、打錠機を用いて打錠した。平均重量 292mg の錠剤を得た。

また、別に日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 を 8%、日局マクロゴール 6000 を 1.6%、これらを日局精製水に溶解して 100%としたアンダーコート液を調製した。このアンダーコート液を先に打錠した錠剤重量に対して 5%の割合で、ハイコーターを用いて噴霧した。噴霧後 20 分乾燥し、アンダーコート錠を調製した。

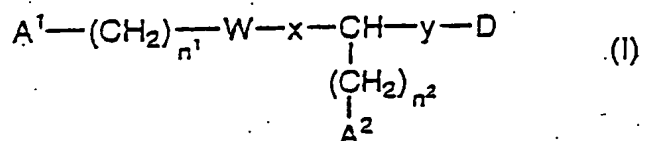
ついで、薬添規ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを 10%、日局クエン酸トリエチルを 3%、日局酸化チタンを 2%、日局ヒドロキシプロピルセルロース 0.05%を日局精製水に溶解して 100%とした腸溶コート液を調製した。この腸溶コート液を錠剤重量に対して 10%の割合で、ハイコーターを用いて噴霧した。噴霧後 30 分乾燥し、腸溶錠を調製した。本腸溶錠は日局 1 液中で 2 時間主薬を溶出せず、日局 2 液中で 30 分以内に主薬の 80%以上を溶出する性質を保持していた。

産業上の利用可能性

本発明による新規な含窒素化合物またはその塩は新規な抗ウィルス剤を提供することができる。本発明の新規な抗ウィルス剤は抗ウィルス作用を有し、エイズ等の治療あるいは予防剤として優れた効果を示す。

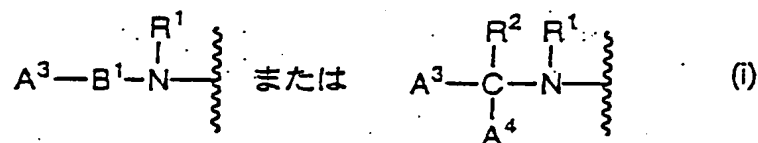
請 求 の 範 囲

1. 下記一般式(I)で示される含窒素化合物またはその塩。



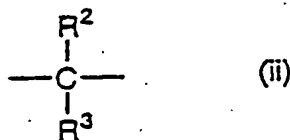
n^1 は0から3の整数、 n^2 は0から4の整数を示す。

A^1, A^2 はそれぞれ独立にニトロ基、シアノ基、炭素数1から6のアルキル基、及び炭素数2または3のアルキレン基で置換されていてもよいグアニジノ基及びアミジノ基、または下記式(i)で表される基を示す。



式中、 A^3, A^4 はそれぞれ独立に窒素原子を1から4含み、他のヘテロ原子を1から2含むことのある5から12員の窒素原子上に置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環または窒素原子を1から3含み、他のヘテロ原子を1から2含むことのある5から12員の窒素原子上に置換していてもよい単環若しくは多環式の一部が飽和していてもよい複素芳香族環を示す。

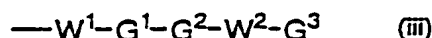
B^1 は単結合であるか、または下記式(ii)で表される基を示す。



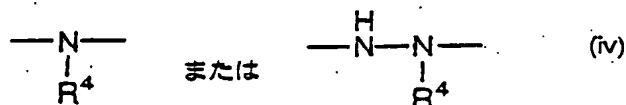
R^1, R^2, R^3 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1から6の置換していてもよいアルキル基、炭素数2から6の置換していてもよいアルケニル基、炭素数2から6の置換していてもよいアルキニル基である。また、 R^2 は R^1 または R^3 と結合して環を形成していてもよい。

W は炭素数 1 から 7 の置換していてもよいアルキレン基、炭素数 2 から 7 の置換していてもよいアルケニレン基、炭素数 2 から 7 の置換していてもよいアルキニレン基、または置換していてもよい炭素数 3 から 10 の単環若しくは多環式の環状アルキレン基、または 6 から 15 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環または 6 から 15 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の一部が飽和している芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 5 から 15 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 5 から 15 員の置換していてもよい一部が飽和している単環若しくは多環式の複素芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 3 から 15 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の飽和複素環を示す。

D は下記式(iii)に表す官能基を示す。

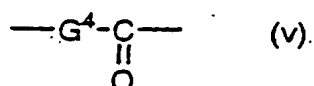


この式(iii)に於いて W¹ は酸素原子、硫黄原子または下記式(iv)で表される官能基を示す。



R⁴ は水素原子、または -G¹-G²-W²-G³ を示す。

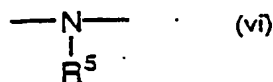
G¹、G² はそれぞれ独立に単結合、または炭素数 1 から 10 の置換されていてもよい直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基、炭素数 2 から 10 の置換していてもよい直鎖状または分岐鎖状の二重結合を 1 から 2 含むアルケニレン基、炭素数 2 から 10 の置換していてもよい直鎖状または分岐鎖状の三重結合を 1 から 2 含むアルキニレン基または下記式(v)で表される官能基を示す。



G⁴ は炭素数 1 から 3 の置換されていてもよいアルキレン基を示す。

G^2 、 G^2 はそれぞれ独立に単結合、または置換していてもよい炭素数 3 から 10 の単環若しくは多環式の環状アルキレン基、または 6 から 15 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環または 6 から 15 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の一部が飽和している芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 5 から 15 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 5 から 15 員の置換していてもよい一部が飽和している単環若しくは多環式の複素芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 3 から 15 員の置換していてもよい飽和複素環を示す。

W^2 、 W^2 はそれぞれ独立に単結合、または酸素原子、硫黄原子または下記式(vi)で表される官能基を示す。

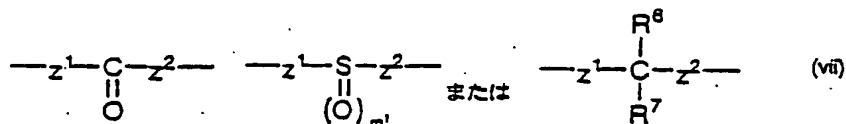


このとき R^5 は水素原子、炭素数 1 から 10 の置換されていてもよい直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、または G^3 を示し、アルキル基の場合は G^1 または G^2 と環を形成していてもよい。

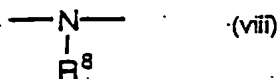
G^3 、 G^3 、 G^3 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数 1 から 6 の置換していてもよい直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、炭素数 2 から 6 の置換していてもよい直鎖状または分岐鎖状の二重結合を 1 から 2 含むアルケニル基、炭素数 2 から 6 の置換していてもよい直鎖状または分岐鎖状の三重結合を 1 から 2 含むアルキニル基、または置換していてもよい炭素数 3 から 10 の単環若しくは多環式の環状アルキレン基、または炭素数 7 から 15 の置換していてもよいアラルキル基、または 6 から 15 員の置換していてもよい単環または多環式の芳香族環若しくは 6 から 15 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の一部が飽和している芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 5 から 15 員の置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、または酸素、硫黄、窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 5 から 15 員の置換していてもよい一部が飽和している単環若しくは多環式の複素芳香族環、または酸素、硫黄、

窒素の各原子をそれぞれ 1 から 3 含むことのある 3 から 15 員の置換していてもよい飽和複素環を示す。

x は下記式(vii)で表される官能基を示す。

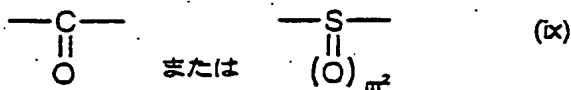


このとき、 z^1 、 z^2 はそれぞれ独立に単結合、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、または下記式(viii)で表される置換基を示す。



R^6 、 R^7 、 R^8 は水素原子または炭素数 1 から 3 の置換されていてもよいアルキル基であり、 m^1 は 0 から 2 の整数を表す。

y は下記式(ix)で表される官能基を示す。



このとき m^2 は 0 から 2 の整数を示す。

また、本化合物に不斉点が存在する場合、そのそれぞれの絶対配置は R, S またはその混合物のいずれでもよい。

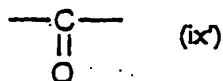
2. n^1 は 1 から 2 の整数を表し、 n^2 は 2 から 3 の整数を表す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

3. z^1 は単結合を示し、 z^2 は下記式(viii')



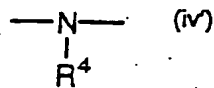
(R^8 は水素原子または炭素数 1 から 3 の置換されていてもよいアルキル基)を示す請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

4. y は下記式(ix')



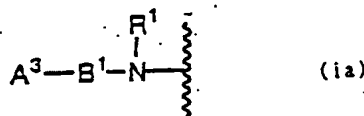
を示す請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

5. W^1 は下記式(iv')



(R^4 は前述の通り)を示す請求項1ないし4のいずれかに記載の化合物またはその塩。

6. 上記一般式(I)において、 A^1 、 A^2 がグアニジノ基または下記式(ia)で表され、 A^3 が1または2個のヘテロ原子を含む窒素原子上に置換していてもよい単環または窒素原子上に置換していてもよく一部が飽和していてもよい2環式の複素芳香族環であり、 B^1 、 R^1 は前述のとおりであり、 W は炭素数2から3のアルキレン基、炭素数5から10の環状アルキレン基、炭素数6から10の単環または2環式の芳香族環、炭素数5から10の単環または2環式の複素芳香族環であり、 y が $-C(=O)-$ 、 x が $-(CH_2)_n-(C=O)-NH-$ を表し、 n^3 は0または1であり、 n^1 、 n^2 、 D が前述のとおりである請求項1ないし5のいずれかに記載の化合物またはその塩。



7. 上記一般式(I)において、 A^1 、 A^2 、 W 、 x 、 y 、 n^1 、 n^2 は前述のとおりであり、 W^1 が $-NR^4-$ で表され、 R^4 が水素原子または炭素数1から5の直鎖または分岐鎖状のアルキル基であり、 G^1 が炭素数1から5の直鎖または分岐鎖状のアルキレン基であり、 G^2 が単結合であり、 W^2 が単結合または酸素原子、硫黄原子であり、 G^3 が炭素数6から15の置換していてもよい単環または多環式の芳香族環あるいは酸素原子、窒素原子、硫黄原子をそれぞれ1から3含むことのある3から15員の置換していてもよい単環または多環式の複素芳香族環である請求項1ないし6のいずれかに記載の化合物またはその塩。

8. 請求項1ないし7のいずれかに記載の化合物または薬学上許容されるその塩を有効成分とする抗ウイルス剤。

A. の続き

A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/497, A61K31/4164, A61K31/4402, A61K31/47, A61K31/427, A61K31/4184, A61K31/4155, A61K31/4184, A61K31/4436, A61K31/502, A61K31/5377, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/4406, A61P31/18

B. の続き

A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/497, A61K31/4164, A61K31/4402, A61K31/47, A61K31/427, A61K31/4184, A61K31/4155, A61K31/4184, A61K31/4436, A61K31/502, A61K31/5377, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/4406, A61P31/18

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C07D207/335, C07D213/81, C07D233/64 104, C07D215/40, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/14, C07D409/14, C07D417/12, C07D235/14, C07D233/02, C07D213/82

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C07D207/335, C07D213/81, C07D233/64 104, C07D215/40, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/14, C07D409/14, C07D417/12, C07D235/14, C07D233/02, C07D213/82

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 646598, A (Bayer AG) 5. 4月. 1995 (05. 04. 1995) 文献全体 & JP, 7-89988, A	1-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.05.01

国際調査報告の発送日

22.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03123

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁷ C07D207/335, C07D213/81, C07D233/64 104, C07D215/40, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/14, C07D409/14, C07D417/12, C07D235/14, C07D233/02, C07D213/82

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁷ C07D207/335, C07D213/81, C07D233/64 104, C07D215/40, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/14, C07D409/14, C07D417/12, C07D235/14, C07D233/02, C07D213/82

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 646598, A (Bayer AG), 05 April, 1995 (05.04.95), Full text & JP, 7-89988, A	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 May, 2001 (11.05.01)

Date of mailing of the international search report
22 May, 2001 (22.05.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03123

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (IPC)

A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/497, A61K31/4164, A61K31/4402, A61K31/47, A61K31/427, A61K31/4184, A61K31/4155, A61K31/4184, A61K31/4436, A61K31/502, A61K31/5377, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/4406, A61P31/18

Continuation of B. SEARCH FIELD (IPC)

A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/497, A61K31/4164, A61K31/4402, A61K31/47, A61K31/427, A61K31/4184, A61K31/4155, A61K31/4184, A61K31/4436, A61K31/502, A61K31/5377, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/4406, A61P31/18